



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (IF) GLOBAL: DIAGNÓSTICO - MERCADO GLOBAL E ASPETOS REGULAMENTARES

Trabalho submetido por
Maria João Rhodes Silva Gaspar Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA (IF) GLOBAL:
DIAGNÓSTICO - MERCADO GLOBAL E ASPETOS
REGULAMENTARES**

Trabalho submetido por
Maria João Rhodes Silva Gaspar Lopes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Miguel Garcia

Novembro de 2016

AGRADECIMENTOS

O espaço limitado desta secção, não me permite agradecer como gostaria, a todas as pessoas que me apoiaram, incentivaram e contribuíram no sentido de concretizar mais uma etapa da minha formação académica. Desta forma, deixo apenas algumas palavras, com um profundo sentimento de reconhecimento.

*Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao **Prof.º Doutor Miguel Garcia**, meu orientador, por todo o apoio que me prestou durante o desenvolvimento desta monografia.*

A todos os meus amigos, pela disponibilidade e apoio que tiveram durante esta etapa da minha vida, tal como aos meus pais e irmã, que sempre me apoiaram e incentivaram durante o meu percurso académico.

RESUMO

O Diagnóstico é um setor em constante desenvolvimento na Indústria Farmacêutica que, atualmente, incide em cerca de 70% das decisões tomadas pelo médico em relação a uma correta terapêutica no doente. Este procedimento pode ser realizado através de dispositivos de diagnóstico *in vitro*, Polimerase Chain Reaction, Biomarcadores, entre outros. Os dispositivos de diagnóstico *in vitro* são, atualmente, dominantes no mercado de diagnóstico, visto que permitem obter um diagnóstico mais preciso para o doente, através de mecanismos que não incluem ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas.

Sendo o Diagnóstico um setor em constante desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, é crucial que o mesmo seja efetuado da forma mais precisa possível, de forma a evitar custos extra para a saúde e também de forma a proteger e garantir o bem estar e saúde do doente.

A nível global, a tendência do mercado de diagnóstico é de crescimento, devido ao envelhecimento da população e ao aumento das doenças crónicas, contudo, esse crescimento deverá tornar-se mais lento ao longo dos anos devido à entrada de novos *players* no Mercado.

Cabe à Indústria Farmacêutica a correta comercialização e marketing dos dispositivos de diagnóstico, que são regulados em cada País por uma entidade específica cujo objetivo comum é a garantia da sua qualidade, eficácia e segurança antes da entrada no mercado, o que se torna essencial para o público alvo.

Palavras-chave: Diagnóstico; Indústria Farmacêutica; Diagnóstico *in vitro*; Tendências.

ABSTRACT

Diagnostic is a sector under constant development in the Pharmaceutical Industry that, nowadays falls upon approximately 70% of the decisions taken by the doctor, towards a correct therapeutic treatment to the patient. This can be done through “*in vitro*” diagnosis, Polymerase Chain Reaction, Biomarkers, among others. The “*in vitro*” diagnostic devices are currently dominant in the Diagnosis, since they allow doctors to obtain a more accurate diagnosis for the patient, through mechanisms that do not include pharmacological, metabolic or immunological actions.

Given that the Diagnosis is a sector in constant development in the Pharmaceutical Industry, it is crucial that the same is done in the most accurate way possible, in order to prevent extra costs to health and also to protect and ensure the well-being and the health of the patient.

On a global scale, the Diagnostic sector shows a tendency to grow, a trend related to the aging of the population and the increase in chronic diseases, however this grow should slow down over the years due to the entrance of new Market Players.

It is up to the Pharmaceutical Industry to correctly trading and advertise diagnostic devices, and make sure that these are regulated in each country by an specific entity, whose purpose is the guarantee of its quality, effectiveness and safety before entering the market, which becomes crucial for the target public.

Keywords: Diagnosis; Pharmaceutical Industry; *in vitro* Diagnostic; Tendencies.

ÍNDICE

Índice de Figuras	9
Índice de Gráficos.....	9
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução.....	13
2. A Indústria Farmacêutica e a Comercialização de Medicamentos	15
2.1. Perspetiva Histórica da Indústria Farmacêutica	15
2.2. Mecanismos utilizados pela Indústria Farmacêutica.....	16
2.2.1. Ideias Gerais: FDA e EMA.....	16
2.2.2. Patentes vs. Interesse Público.....	17
2.2.3. Autorização de Introdução no Mercado	19
3. Tendências da Indústria Farmacêutica.....	21
3.1. Medicamentos Genéricos vs. Medicamentos de Marca	21
3.2. Biossimilares	27
4. Desenvolvimento de novos fármacos: aspetos determinantes	29
4.1. Novos Fármacos.....	29
4.1.1. Investigação e Desenvolvimento.....	29
4.1.2. Marketing e Comercialização.....	31
5. Diagnóstico.....	33
5.1. Diagnóstico de Doenças.....	33
5.2. Dispositivos de Diagnóstico	35
5.2.1. Diagnóstico <i>in vitro</i>	36
5.2.2. Biomarcadores.....	38
6. Mercado Global e Tendências do Diagnóstico.....	42
6.1. Dispositivos <i>in vitro</i>	42
6.2. Biomarcadores.....	43
7. Entidades Reguladores do Diagnóstico a nível Global: Aspetos Regulamentares	45
7.1. Europa: EMA	45
7.1.1. Portugal: Infarmed	48

7.2.	América	50
7.2.1.	Estados Unidos da América: FDA	50
7.2.2.	Brasil: ANVISA	52
7.3.	Ásia	54
7.3.1.	China: CFDA	54
7.3.2.	Índia: CDSCO	56
8.	Mercado Global da Indústria Farmacêutica e suas Tendências	58
8.1.	Europa	58
8.1.1.	Portugal	61
8.2.	Estados Unidos da América	62
8.3.	China	63
8.4.	Tendência Global	64
9.	Conclusão	65
10.	Bibliografia	67

Índice de Figuras

Figura 1. Processo de Desenvolvimento de um Medicamento	24
Figura 2. Principais utilizações de Diagnóstico ao longo da continuidade dos cuidados médicos, desde os primeiros estágios da doença até aos resultados na saúde	34

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Percentagem de participantes (população em geral, farmacêuticos e físicos) num estudo para verificar as perceções negativas no que se refere à eficácia, qualidade, segurança, efeitos adversos e substituição de medicamentos de marca por medicamentos genéricos	23
Gráfico 2. Contagem de Biossimilares aprovados na Europa, Japão e Estados Unidos da América	28
Gráfico 3. Vendas de Medicamentos Prescritos a nível Mundial em 2020.: Top 10 Empresas.	31
Gráfico 4. Biomarcadores na Descoberta de Novos Fármacos: Mercado Global de Biomarcadores.....	43
Gráfico 5. Mercado de DIV por País em 2012.....	60
Gráfico 6. Análise das 10 maiores áreas de dispositivos em 2020, Quota de Mercado e Crescimento de vendas (2014-2020).....	64

Índice de Tabelas

Tabela 1. Investimento e custo capital no desenvolvimento de novos fármacos segundo Hansen e DiMasi.....	26
---	----

Tabela 2. Previsão do Investimento das Empresas da Indústria Farmacêutica entre 2014 e 2020: Top 20 das Empresas e Mercado Global	30
Tabela 3. Vendas de Medicamentos Prescritos a nível Mundial (2014-2020): Top 10 das Empresas e Mercado Global	32
Tabela 4. Biomarcadores oncológicos para diagnóstico e prognóstico da doença.....	41
Tabela 5. Previsão das vendas de DIV: Top 10 Empresas e Mercado Global	42
Tabela 6. Diretiva 98/79/CE dos DIV, classes e listas	47
Tabela 7. Principais categorias e produtos de cada regulados pela FDA	50
Tabela 8. Classes de risco dos dispositivos de DIV e respetivas características	52
Tabela 9. Custos dos Hospitais em Diagnóstico nos doentes por cada 100 mil habitantes	59

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAGR – *Compound Annual Growth Rate*

CDSCO – *Central Drugs Standard Control Organization*

CPH – Companhia Portuguesa de Higiene

DIV – Diagnóstico *in vitro*

DL – Decreto Lei

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – *Good Manufacturing Practices*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV – Vírus Linfotrópico das Células T Humanas

OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONG – Organização Não Governamental

ONU – Organização das Nações Unidas

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RDC – Regime Diferenciado de Contratações

CFDA – *China Food and Drug Administration*

TRIPS – *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), formada em 7 de Abril de 1948, é uma organização cujo objetivo se baseia em promover a saúde a nível Mundial através do combate a doenças infecciosas como o HIV e a gripe, e também a doenças não transmissíveis, através da ajuda a nível social. A OMS coordena a saúde internacional dentro do sistema das Nações Unidas, sendo que a mesma possui seis escritórios principais a nível Mundial: Congo em África, Washington nos EUA que representa toda a América, Cairo no Mediterrâneo Oriental, em Copenhaga na Europa, em Nova Deli na Ásia e em Manila no Pacífico Ocidental. Esta organização apresenta como principais áreas de trabalho: os sistemas de saúde, a promoção da saúde, doenças transmissíveis e não transmissíveis, serviços corporativos e preparação, vigilância e resposta (WHO, 2014).

Segundo a OMS, define-se como Saúde “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afeções e enfermidades” (World Health Organization, 2006). Contudo, esta definição tornou-se controversa na medida em que foram defendidas diversas definições para a mesma palavra consoante a evolução histórica, o contexto cultural, social, político e económico em que foi definida. (Scliar, 2007)

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, um medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (INFARMED I.P., 2006).

No decorrer da elaboração desta dissertação irei dar ênfase à Indústria Farmacêutica, enquanto setor fundamental para a saúde e, mais especificamente, ao Diagnóstico. O Diagnóstico é a área da saúde que está diretamente ligada à Indústria Farmacêutica e ao doente, ou seja, os dispositivos de diagnóstico são desenvolvidos pela Indústria Farmacêutica, tendo vindo a ser expandidos a nível global tanto em número como a nível económico, e apresentam um papel fundamental nas decisões tomadas pelos

médicos relativamente aos doentes, já que, permitem uma deteção mais precisa e correta de uma doença.

Com esta dissertação, pretendo demonstrar o interesse que o Diagnóstico apresenta para a Indústria Farmacêutica, a sua evolução e as suas principais tendências a nível do Mercado Global. Este tem sido, ao longo dos tempos, um setor que apresenta uma evolução constante e no qual as Indústrias Farmacêuticas demonstram interesse em apostar, visto que um específico e assertivo diagnóstico, apesar de ter um custo elevado, auxilia os médicos no desempenho da sua função e permite a melhoria ao nível das terapêuticas nos doentes, otimizando a sua Saúde e nível de vida.

É assim do meu total interesse aprofundar este tema visto ser uma área que me desperta bastante interesse e pela qual manifesto curiosidade, e também, de forma a compreender qual o futuro do Mercado de Diagnóstico Global e, em particular, em Portugal.

2. A Indústria Farmacêutica e a Comercialização de Medicamentos

2.1. Perspetiva Histórica da Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica é o ramo na área da saúde que permite a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos seguindo as *Good Manufacturing Practice* (GMP) (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

As GMP são um sistema que assegura a correta produção e controlo dos produtos de acordo com padrões de qualidade, tendo como o objetivo minimizar os riscos envolvidos no decorrer da produção farmacêutica, tais como: contaminações, erros inerentes a rótulos ou quantidade errada de princípio ativo (WHO, 2016). Assim, caso um produto não seja aprovado segundo o sistema das GMP é considerado adulterado e a sua distribuição ou venda é ilegal (Fried & Zuckerman, 2000). Esta indústria é a única cujas patentes apresentam um papel importante na libertação de novos fármacos para o Mercado (Monopoly, Competition, Restoration, Act, & America, 2006).

A maioria das empresas da Indústria Farmacêutica foi fundada no fim do século XIX e início do século XX (Shah, 2012). Atualmente, a inovação tecnológica tem-se tornado substancialmente mais crítica para as mesmas, uma vez que aumentou o número de empresas, o que se reflete num maior esforço por parte das mesmas para alcançarem e manterem a liderança tecnológica (Cardinal, 2001).

O mercado farmacêutico global é extremamente dinâmico, sendo caracterizado pelos elevados níveis de despesa e extensa regulamentação da pesquisa e desenvolvimento dos seus produtos (Shah, 2012).

O início e expansão da Indústria Farmacêutica deveu-se, em grande parte, à descoberta da Penicilina enquanto antibiótico (Shah, 2012). Este fármaco foi descoberto por Alexander Fleming em 1928. No decorrer da II Guerra Mundial a sua produção, a nível Mundial, era detida pelos Estados Unidos da América, sendo que a Indústria Farmacêutica a nível Europeu não apresentava capacidade para corresponder às exigências dos Mercados (Shah, 2012).

Com a expansão da Indústria Farmacêutica houve também o crescimento da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, e nos anos 60 houve um vasto avanço devido à criação da *Food and Drug Administration* (FDA) (Shah, 2012).

Em 1964, a OMS impôs padrões para a pesquisa clínica, sendo que a Indústria Farmacêutica passou a ser obrigada a comprovar a eficácia e segurança através de ensaios clínicos antes dos fármacos serem lançados para o Mercado (Shah, 2012).

A nível Europeu foi fundada em 1995 a *European Medicines Agency* (EMA), tendo a mesma o objetivo de, através da União Europeia, proteger a Saúde Pública no acesso a fármacos para humanos e animais, através de padrões científicos rigorosos (EMA, 2016).

Em Portugal, a Indústria Farmacêutica teve origem no século XIX, mais precisamente em Abril de 1891, com a criação da CPH - Companhia Portuguesa Higiene por Emílio Faria Estácio, farmacêutico que detinha uma farmácia no Rossio e a Fábrica a Vapor de Produtos Químicos e Farmacêuticos. A CPH destacou-se pela implementação em Portugal de medicamentos dosimétricos, comprimidos, cápsulas de essência de sândalo e de sais efervescentes, tendo os mesmos em 1895 atingido um índice de vendas superior a 40 depositários (PhRMA, 2012).

2.2. Mecanismos utilizados pela Indústria Farmacêutica

2.2.1. Ideias Gerais: FDA e EMA

A *Food and Drug Administration*, com origem em 1848, é responsável por regular a proteção da Saúde Pública através da garantia da segurança e eficácia dos fármacos para uso humano e veterinário, sendo a mais antiga agência de proteção ao consumidor nos Estados Unidos da América (FDA, 2016). As suas funções mais relevantes como contramedidas são a revisão e aprovação, a aplicação e a comunicação que são implementadas consoante o tipo de regulação dos produtos (Fried & Zuckerman, 2000).

Esta Entidade apresenta, sob a sua jurisdição, como principais áreas de regulação os Alimentos, Medicamentos, Dispositivos Médicos, Produtos emissores de radiação, Vacinas, sangue e material biológico, Veterinária e Animais e Cosmética e Produtos tabágicos, sendo responsável por regular a produção, o marketing e a distribuição de produtos tabágicos com o objetivo de proteger a saúde pública e reduzir os hábitos tabágicos de menores.

A FDA tem ainda responsabilidade sobre o aceleramento de inovações com o objetivo de tornar os produtos médicos mais seguros e eficazes, promovendo significativamente o avanço da Saúde Pública e permitindo que os utentes obtenham uma informação mais completa e fidedigna no que diz respeito à sua saúde (FDA, 2016).

A *European Medicines Agency*, fundada em 1995, é a entidade que protege a saúde pública dos humanos e animais na União Europeia através da regulação de fármacos com base em padrões rigorosos e fornecendo informação acerca dos mesmos.

Esta agência garante a eficácia e segurança para a comercialização de medicamentos de uso humano e veterinário e promove a investigação e inovação no desenvolvimento de novos fármacos a nível Europeu (EMA, 2016)

2.2.2. Patentes vs. Interesse Público

Um dos focos principais na Indústria Farmacêutica diz respeito às patentes. Segundo Denis Borges Barbosa, “patente, na sua formulação clássica, é um direito, conferido pelo Estado, que dá ao seu titular a exclusividade da exploração de uma tecnologia”, tendo uma durabilidade de 20 anos a partir do momento em que são aplicadas (Polônio, 2006). Na Indústria Farmacêutica são aplicadas na descoberta de novos fármacos, servindo como proteção ao investimento feito pela mesma em pesquisa e ensaios clínicos exigidos para a sua libertação no Mercado, sendo que o desenvolvimento de novos fármacos apresenta um custo extremamente elevado, (Lehman, 2003).

Em Dezembro de 1994 foi aprovado o acordo dos Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados com o Comércio ou TRIPS, um tratado multilateral que visou alargar o âmbito dos direitos de propriedade que defende, declarando no artigo 27, que “as patentes devem estar disponíveis para quaisquer invenções, de produto ou processo, em todos os campos da tecnologia” e que os direitos de patentes devem ser “agradáveis sem discriminação quanto ao local de invenção, domínio da tecnologia e se os produtos são importados ou produzidos localmente” (Siddiqi, 2005). Antes deste acordo ser selado, a maioria dos Países em desenvolvimento não possuía qualquer proteção sobre os produtos farmacêuticos, os Países que aderiram à Organização Mundial do Comércio (WTO) foram obrigados a obter essa proteção e os Países menos

desenvolvidos não eram obrigados a cumprir as mesmas normas até 2016 (Lehman, 2003).

No que respeita às Patentes Farmacêuticas os direitos de patente indicam que o titular da mesma não sofre qualquer concorrência, podendo optar pela quantidade a produzir de um medicamento, tal como onde e quando será lançado no Mercado. Para além destes aspetos, o titular fixa ainda o preço de acordo com a sua conveniência ou objetivo de lucro (Polônio, 2006).

Uma das questões levantadas desde a aprovação deste acordo é a dificuldade por parte de populações com baixo ou sem rendimento de aceder a determinada medicação, visto que, devido ao mesmo, os Países pobres perderam direitos fundamentais como o direito à Saúde.

A discussão desta questão envolveu vários órgãos, como a Organização das Nações Unidas (ONU), Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organizações Não Governamentais (ONGs), tendo como intuito atender às necessidades de desenvolvimento de Países pobres, como referido anteriormente (Polônio, 2006).

Existem duas posições defendidas pelos Países que estão relacionadas com os limites e as finalidades da proteção intelectual a partir da adoção do acordo TRIPS: manter ou aumentar o atual sistema de propriedade de proteção intelectual e efetuar reformas ou extinguir o mesmo. Estas posições opõem-se, visto que uns defendem a aplicação sem restrições do TRIPS e outros incentivam uma maior flexibilidade na sua aplicação. Tal deve-se ao facto de, independentemente do País, vigorar o mesmo grau de proteção de, pelo menos, 20 anos sobre as patentes, o que equivale a serem aplicadas as mesmas regras de proteção de patentes a Países desenvolvidos e a Países subdesenvolvidos e se torna um problema na medida em que o elevado preço de medicamentos, derivado da sua patenteação, resulta em carência nos cuidados de Saúde a doentes, em particular nos Países subdesenvolvidos (Polônio, 2006).

Com o intuito de defender o interesse público em relação às patentes de medicamentos, foram aplicadas licenças compulsórias. Estas são definidas como “a concessão de uma licença, por um governo, para usar a patente sem a autorização do seu detentor”, sendo útil em caso de epidemias, tratamento de doenças potencialmente fatais ou em situações em que o País não utiliza as patentes de forma adequada. Uma das

principais desvantagens desta licença para a Indústria Farmacêutica é o facto de, ao ser aplicada, provocar uma diminuição acentuada do preço do medicamento ao qual se aplica para que possa ser comercializado a um valor acessível à população (Ford, 2000).

2.2.3. Autorização de Introdução no Mercado

A Autorização de Introdução no Mercado, designada por AIM, visa monitorizar a segurança, qualidade e eficácia de um fármaco para que o mesmo possa ser introduzido no Mercado. A nível Nacional, o procedimento dá-se através do envio ao Infarmed de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), sendo que quaisquer modificações ao medicamento devem também ser reportadas pelo detentor da AIM ao Infarmed. Estes relatórios são utilizados para verificar se a razão entre o benefício e o risco continua adequado ou se se deve retirar o mesmo do Mercado, podendo ser efetuados a nível Nacional ou ajustados entre os Estados membros da União Europeia que constituem o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos (Infarmed, 2016).

Contudo, visto que Portugal é membro da União Europeia, rege-se por 4 procedimentos para a concessão de AIM, são eles: Procedimento Centralizado, em que o pedido de AIM é gerido pela EMA e a AIM é válida em todos os Estados-membros da União Europeia; Procedimento de Reconhecimento Mútuo, em que a AIM é concedida por um Estado-membro de Referência, sendo a mesma utilizada como base para se submeter a AIM noutros Estados-membros; Procedimento Descentralizado, quando o medicamento não detém qualquer AIM em nenhum Estado-membro, em que um Estado-membro de referência elabora um relatório de avaliação e os outros Estados-membros comentam esse relatório; e por fim o Procedimento Nacional, já referido anteriormente (Soares, 2014).

Após se submeter a AIM para um determinado Medicamento, é requerido que seja entregue à autoridade competente dos Estados-membros um Resumo das Características do Medicamento (RCM) a partir do qual se produz o Folheto Informativo do Medicamento. Posteriormente, após a emissão da AIM, são determinados os preços máximos decorrentes da referenciação internacional de preços e a Avaliação Económica

e Comparticipação através da análise do valor terapêutico e vantagem económica do medicamento, de forma a ser atribuído um preço ao medicamento e, também, avaliar se este pode ou não ser comparticipado pelo Estado (Infarmed, 2016).

3. Tendências da Indústria Farmacêutica

3.1. Medicamentos Genéricos vs. Medicamentos de Marca

Como já referido anteriormente, um medicamento pode ser utilizado “com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Assim, atualmente existem vários tipos de medicamentos cuja função e princípio ativo são os mesmos, mas apresentam algumas características diferentes, com maior ênfase a nível económico.

Considera-se um Medicamento Genérico como um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de marca haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” e que, segundo a OMS, é destinado a ser permutável com o produto inovador e pode ser fabricado sem uma licença da empresa que desenvolveu o medicamento de marca, enquanto que um Medicamento de Marca é um “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” (INFARMED I.P., 2006).

O conceito de bioequivalência tem uma importância substancial na comparação destes dois medicamentos, sendo que se considera que dois fármacos apresentam bioequivalência se tiverem a mesma quantidade de princípio ativo, a mesma forma e dosagem e a administração for feita pela mesma via, assim como se as suas biodisponibilidades após administração da mesma dose molar forem semelhantes tal como os seus efeitos secundários (Dunne, Shannon, Dunne, & Cullen, 2013).

A definição de medicamento genérico varia ao redor do Mundo, ao nível dos EUA a FDA define medicamento genérico como “um medicamento comparável ao medicamento de marca, com a mesma dosagem, resistência, via de administração, qualidade, desempenho e características de utilização”, devendo apresentar a mesma segurança e qualidade que os medicamentos de marca (Dunne *et al.*, 2013).

Em 1984 foi aprovada uma lei (Hatch-Waxman Act) nos Estados Unidos que defende que os medicamentos genéricos, no seu desenvolvimento, não necessitam de repetir testes pré-clínicos e clínicos, o que originou uma maior rapidez na comercialização do fármaco e um custo mais reduzido destes em comparação com os seus medicamentos

de marca (Ohly, 2010). Como indicado anteriormente, a durabilidade mínima de uma patente é de 20 anos, os medicamentos genéricos são fabricados após esse período, ou seja, quando um medicamento de marca deixa de ser patenteado estes podem ser produzidos por outra indústria que não a inventora do mesmo.

No que diz respeito à utilização de Medicamentos Genéricos, esta tem originado algumas questões no que toca à sua comparação com os Medicamentos de Marca, ou seja, atualmente existem muitos defensores de que os Genéricos são menos efetivos, têm menos qualidade, menos segurança e mais efeitos adversos que os medicamentos de marca. Trata-se de uma questão social que se aplica em algumas situações, mas que não pode nem deve ser generalizada. Assim, está demonstrado que a nível fisiológico os medicamentos genéricos apresentam um comportamento idêntico ao dos medicamentos de marca, devendo-se essa conclusão aos estudos de bioequivalência realizados nesses fármacos, como referido anteriormente.

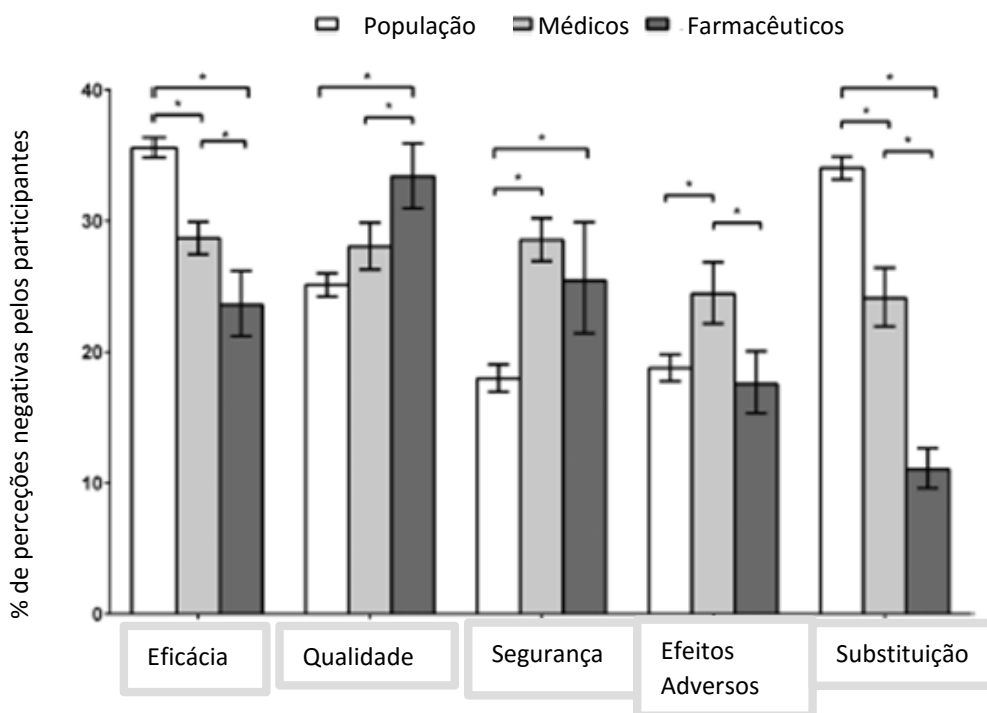


Gráfico 1. Percentagem de participantes (população em geral, farmacêuticos e físicos) num estudo para verificar as percepções negativas no que se refere à eficácia, qualidade, segurança, efeitos adversos e substituição de medicamentos de marca por medicamentos genéricos. Adaptado de (Colgan et al., 2015).

Como se pode verificar no gráfico 1, os farmacêuticos são uma das classes que mais aspetos negativos considera em relação à qualidade dos genéricos, contudo, no que diz respeito a efetividade, efeitos adversos e substituição de Medicamentos de Marca por Medicamentos Genéricos são os que apresentam uma percepção mais positiva em relação à sua utilização (Colgan *et al.*, 2015).

De forma a que o medicamento genérico seja aprovado pela FDA, é necessário que cumpra alguns pressupostos, assim: deve conter o mesmo princípio ativo que o fármaco original, ser idêntico em força, forma e via de administração, ter as mesmas indicações terapêuticas, ser bioequivalente, ter as mesmas características para promover a segurança e eficácia e ser produzido sobre os mesmos padrões que a FDA autorizou e monitorizou para os medicamentos de marca (Dunne *et al.*, 2013).

A nível Europeu a EMA define o medicamento genérico como “um medicamento que é desenvolvido com o intuito de ser o mesmo que o medicamento de marca, contendo o mesmo princípio ativo que o mesmo e que é utilizado para as mesmas indicações terapêuticas, sendo que a sua embalagem pode ser diferente da do medicamento de

marca”. Na Europa, tal como nos EUA, a introdução de um medicamento genérico no Mercado necessita de estudos de bioequivalência, mas não implica a repetição dos ensaios pré-clínicos e clínicos já realizados ao medicamento de marca, como se pode verificar na Figura 1 (Dunne et al., 2013).

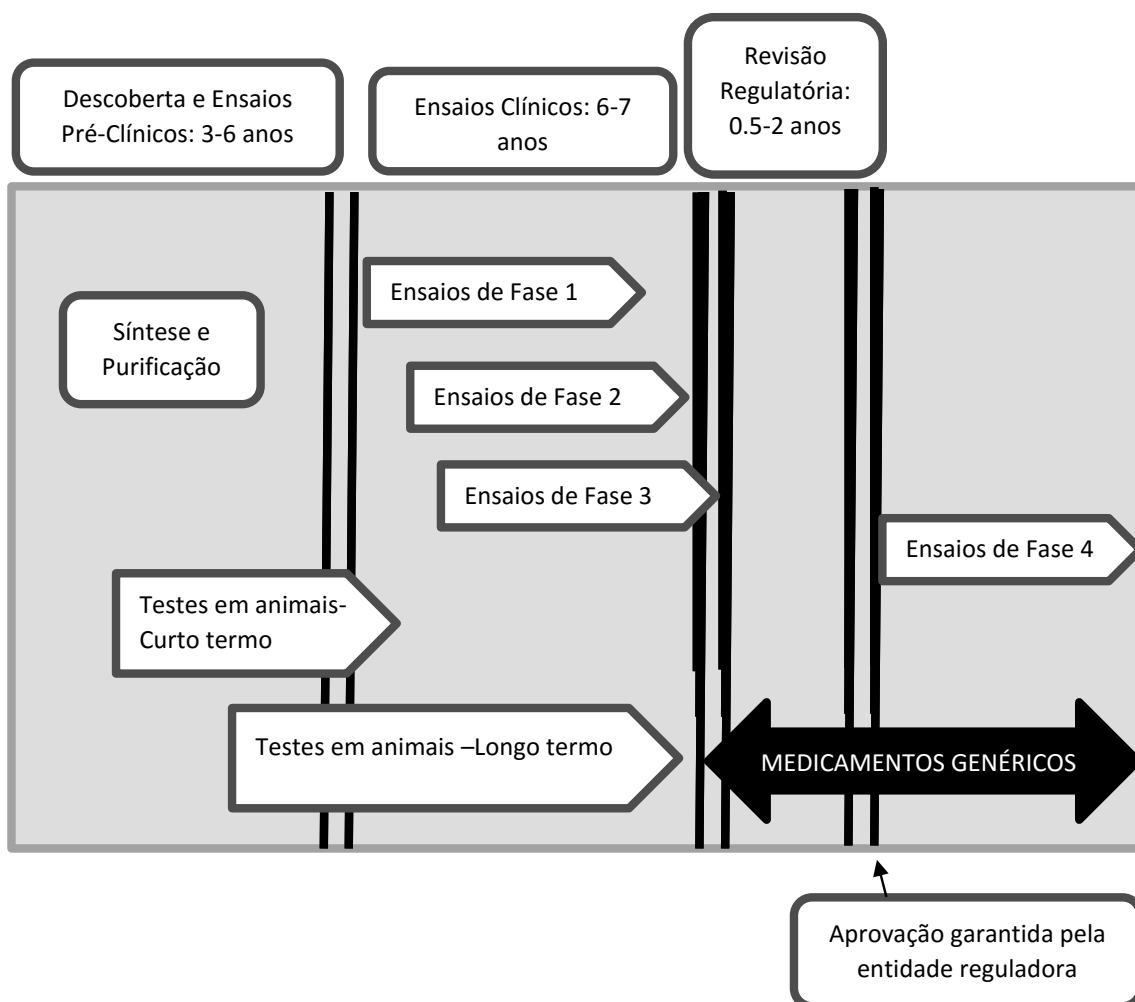


Figura 1. Processo de Desenvolvimento de um Medicamento. Adaptado de (Dunne et al., 2013).

No esquema 1 podemos analisar em que passos consiste o desenvolvimento de um novo fármaco, verificando-se que para um Medicamento de Marca da pesquisa e desenvolvimento até à libertação do mesmo para o Mercado há um período de, no mínimo, 10 anos, enquanto que para um Medicamento Genérico esse período reduz-se a cerca de 1 ano. Tal deve-se ao facto de um Medicamento de Marca passar por diversas etapas na sua pesquisa e desenvolvimento que incluem a descoberta (ensaios pré-clínicos), os ensaios clínicos (constituídos por quatro fases), registo e vigilância após a sua comercialização.

Os ensaios pré-clínicos são a primeira etapa no desenvolvimento de qualquer fármaco. Estes englobam a síntese e purificação da nova molécula química, ou a triagem de compostos existentes com potencial utilização no desenvolvimento de um novo fármaco. Esta etapa tem como objetivo reconhecer se uma dada molécula é segura para ser utilizada em humanos e efetiva contra uma determinada doença. Durante esta etapa verifica-se ainda a farmacocinética (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e a farmacodinâmica (mecanismo de ação e efeitos terapêuticos) desse novo fármaco (Dunne et al., 2013).

Os ensaios clínicos avançam a partir do momento que há a autorização do regulador para a administração do novo fármaco em humanos, estes são constituídos por três fases: a primeira fase implica estudos em cerca de 20-80 voluntários saudáveis, na segunda fase verifica-se, em larga escala, a eficácia do novo fármaco (através da comparação da administração de placebo em indivíduos com a administração do novo fármaco) que envolve 100-300 indivíduos, na terceira fase são efetuados estudos de comparação entre 1000-3000 pacientes para determinar a relação de risco vs. benefício desse novo fármaco (Dunne et al., 2013).

Na etapa de registo, cabe à entidade reguladora de saúde do País aprovar a sua introdução no Mercado através da análise da descrição do processo de fabrico do novo fármaco e resultados experimentais que comprovem a sua segurança e eficácia, nos EUA cabe à FDA essa autorização enquanto que na Europa a EMA tem esse poder (Dunne et al., 2013).

Por fim, a última etapa destina-se ao estudo da vigilância após a sua comercialização, que inclui relatórios e investigação da incidência de reações adversas raras, análise da relação custo vs. eficácia e ensaios comparativos (Dunne et al., 2013).

Tal como analisado, o desenvolvimento de Medicamentos de Marca acarreta custos mais elevados que o desenvolvimento de Medicamentos Genéricos, isto porque as etapas de ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos são as mais complexas e, conseqüentemente, apresentam um custo que pode variar entre 800 milhões de dólares até 2 mil milhões de dólares, sendo que o desenvolvimento de biossimilares apresenta um custo ainda mais elevado. Quanto ao Medicamento Genérico, tem um tempo de desenvolvimento inferior ao Medicamento de Marca, dado não necessitar de novos ensaios pré-clínicos e clínicos, apresentando assim um custo de desenvolvimento muito inferior ao anteriormente indicado. De notar que apenas cerca de 85-90% dos compostos

investigados é comercializado, sendo a sua farmacocinética e a falta de eficácia do fármaco as razões mais frequentes para a não comercialização (Morgan, Grootendorst, Lexchin, Cunningham, & Greyson, 2011).

	Hansen and Chien	DiMasi	DiMasi et al.	DiMasi and Grabowski
Fármacos primeiramente testados entre	1963-1975	1970-1982	1983-1994	1990-2003
<i>Dinheiro</i>				
Pré-clínico	46 dólares	111 dólares	140.8 dólares	164.7 dólares
Clínico	46 dólares	81.5 dólares	349 dólares	573 dólares
Total	92 dólares	192.5 dólares	498.8 dólares	737.7 dólares
<i>Capitalizado</i>				
Pré-clínico	89 dólares	263.7 dólares	414.6 dólares	481.9 dólares
Clínico	73 dólares	127.5 dólares	578 dólares	969.9 dólares
Total	161 dólares	391.2 dólares	992.6 dólares	1446.8 dólares
<i>Pretensões</i>				
Taxa de sucesso	12%	23%	21.5%	21.5%
Custo de capital	8%	9%	11%	11.5%

Tabela 1. Investimento e custo capital no desenvolvimento de novos fármacos segundo Hansen e DiMasi. Adaptado de (Morgan et al., 2011).

Segundo estudos efetuados por Hansen e DiMasi, verificou-se que ao longo do tempo o custo de desenvolvimento de um novo fármaco tem vindo a aumentar. Através da tabela 1 verifica-se que a estimativa de dinheiro investido por cada novo fármaco desenvolvido aumentou cerca de 9 vezes entre 1963 e 2003, portanto no espaço de 30 anos. No entanto, a taxa de sucesso no desenvolvimento desses novos fármacos também aumentou significativamente, passando de 12% entre 1963-1975 a 21.5% entre 1990-2003 tal como o seu custo de capital que aumentou de 8% para 11.5% também neste período (Morgan et al., 2011).

3.2. Biossimilares

Os biossimilares são medicamentos biológicos derivados de células vivas com estruturas moleculares complexas que ainda não são totalmente compreendidas pelos investigadores, apresentando uma potencial aplicação no tratamento de doenças crônicas. Estes são biologicamente similares a um outro medicamento biológico já autorizado para uso, todavia, não são denominados como medicamentos genéricos visto que apresentam uma estrutura química mais simples e são considerados idênticos aos medicamentos de referência (Drug and therapeutics bulletin, 2013).

Estes medicamentos podem ser moléculas relativamente pequenas como a insulina humana ou a eritropoietina ou moléculas maiores e mais complexas como os anticorpos monoclonais, apresentando uma maior complexidade e peso quando em comparação com medicamentos não biológicos (EMA, 2016). A sua produção, quando comparada com moléculas de síntese química, é mais complexa e dispendiosa, o que implica que o seu preço de Mercado seja bastante elevado (Tsuruta, Lopes dos Santos, & Moro, 2015).

A sua substância ativa é a mesma que a do medicamento de referência, contudo pode divergir em alguns aspetos devido à sua natureza e aos métodos de produção, passando sempre por uma análise comparativa à do medicamento de referência para assim demonstrar a sua eficácia e segurança (EMA, 2012).

Para que possam ser comercializados é necessário que sejam similares ao medicamento de referência e que não tenham diferenças significativas em comparação com o medicamento de referência no que respeita aos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança. Outra das exigências para a sua comercialização é que o período de exclusividade do medicamento biológico original já tenha expirado, ou seja, que o medicamento de referência para a sua produção tenha sido comercializado, pelo menos, 10 anos antes deste ser disponibilizado por outra Empresa (EMA, 2016).

Os primeiros medicamentos biossimilares a serem aprovados globalmente foram comercializados pela Sandoz. Deste modo, a nível Europeu, o primeiro biossimilar a ser aprovado foi o Omnltrope em 2006, comercializado pela Sandoz, enquanto que o primeiro biossimilar comercializado tanto no Japão como nos Estados Unidos da América foi o Zarxlo, também pela Sandoz, tendo sido lançados no Mercado em 2009 e 2015, respetivamente (Expiries & Approvals, 2015).

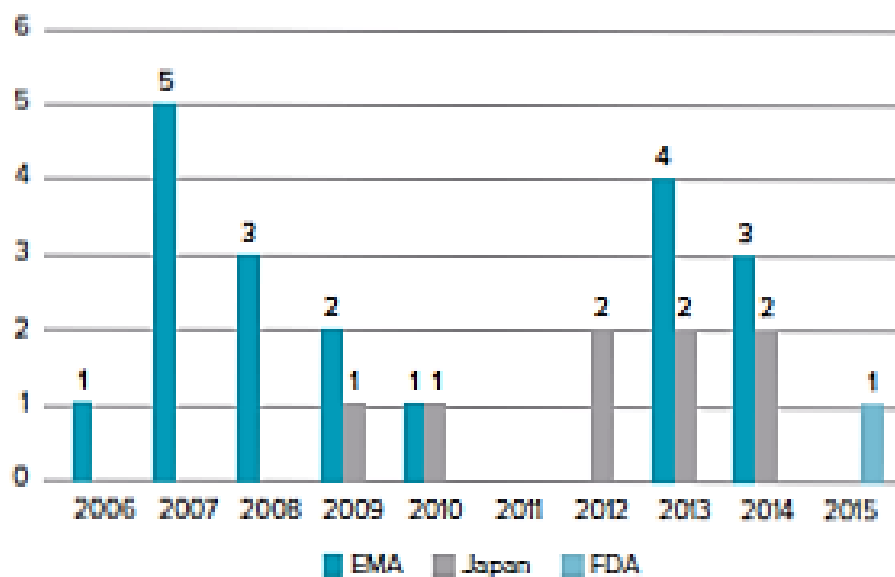


Gráfico 2. Contagem de Biossimilares aprovados na Europa, Japão e Estados Unidos da América. Adaptado de (Expiries & Approvals, 2015).

Como se verifica no gráfico 2, a Europa dispõe do maior número de biossimilares aprovados entre 2006 e 2015, perfazendo um total de 19. O Japão conta 8 biossimilares aprovados enquanto que os Estados Unidos da América contam com apenas 1 biossimilar aprovado. É assim de prever que a comercialização de biossimilares aumente no futuro, de forma a fazer face aos medicamentos biológicos de referência (Expiries & Approvals, 2015).

4. Desenvolvimento de novos fármacos: aspetos determinantes

4.1. Novos Fármacos

O Mercado Farmacêutico encontra-se em crescimento, como tal, existem mecanismos de desenvolvimento de novos fármacos que têm sido alterados pelas autoridades regulamentares de cada País ao longo dos tempos, com o intuito máximo de promover e garantir a sua eficácia, segurança e qualidade.

Desenvolver um novo fármaco é um processo moroso e com um custo elevado, como já indicado, é então necessário que seja criada uma patente para o mesmo de modo a que todo o investimento monetário envolvido nessa investigação e desenvolvimento, e a sua exclusividade de comercialização não sejam “perdidos” pelo seu detentor.

4.1.1. Investigação e Desenvolvimento

Esta etapa, imprescindível na origem de qualquer fármaco, é a que requiere um maior investimento das farmacêuticas. Como se pode avaliar na Tabela 2, um estudo efetuado pela (EvalutatePharma, 2015), demonstra a previsão para 2020 dos custos despendidos pelas farmacêuticas em investigação e desenvolvimento de novos fármacos. A Novartis, Empresa global de cuidados de saúde, manter-se-á como líder Mundial no que se refere a esta área, detendo em 2014 um investimento de 9.3 mil milhões de dólares e prevendo-se que em 2020 o mesmo aumente para 10.5 mil milhões de dólares com uma taxa de crescimento de 2%. Por outro lado, com a taxa de crescimento mais rápido, 10%, mas com um investimento mais reduzido, 1.8 mil milhões de dólares em 2014 e com previsão de 3.3 mil milhões de dólares para 2020, encontramos a Celgene, uma empresa farmacêutica global com origem nos EUA, no 15º lugar do top Mundial.

TOP	EMPRESA	Taxa de crescimento		
		2014	2020	2014-2020
1.	Novartis	9.3	10.5	+2%
2.	Roche	8.6	9.1	+1%
3.	Pfizer	7.2	7.5	+1%
4.	Merck & Co	6.5	7.1	+1%
5.	Johnson & Johnson	6.2	6.7	+1%
6.	Sanofi	6.2	6.1	-0%
7.	AstraZeneca	4.9	5.6	+2%
8.	GlaxoSmithKline	5.1	5.4	+1%
9.	Eli Lilly	4.4	4.6	+1%
10.	Bristol-Myers Squibb	3.9	4.2	+1%
11.	Amgen	4.1	4.0	-1%
12.	AbbVie	3.3	3.7	+2%
13.	Gilead Sciences	2.7	3.4	+4%
14.	Boehringer Ingelheim	3.1	3.4	+2%
15.	Celgene	1.8	3.3	+10%
16.	Takeda	3.5	3.3	-1%
17.	Novo Nordisk	2.5	3.0	+4%
18.	Biogen	1.9	2.8	+7%
19.	Bayer	2.5	2.7	+2%
20.	Astellas Pharma	1.9	2.3	+3%
Total Top 20		89.7	98.7	+1.6%
Other		51.9	61.1	+2.8%
Total		141.6	159.8	+2.0%

Tabela 2. Previsão do Investimento das Empresas da Indústria Farmacêutica entre 2014 e 2020: Top 20 das Empresas e Mercado Global. Adaptado de (EvaluatePharma, 2015).

De forma global, prevê-se que haja um crescimento médio de 2% em Investigação e Desenvolvimento de novos fármacos até 2020, estimando-se que se chegue aos 159.8 mil milhões de dólares nessa altura.

4.1.2. Marketing e Comercialização

As Empresas da Indústria Farmacêutica encontram-se em constante desenvolvimento e crescimento económico, assim, ao longo dos anos é habitual que se mantenham constantes ao nível de vendas no Mercado, ou que haja uma diminuição de lucro de uma e, conseqüentemente, o aumento de lucro de outra.

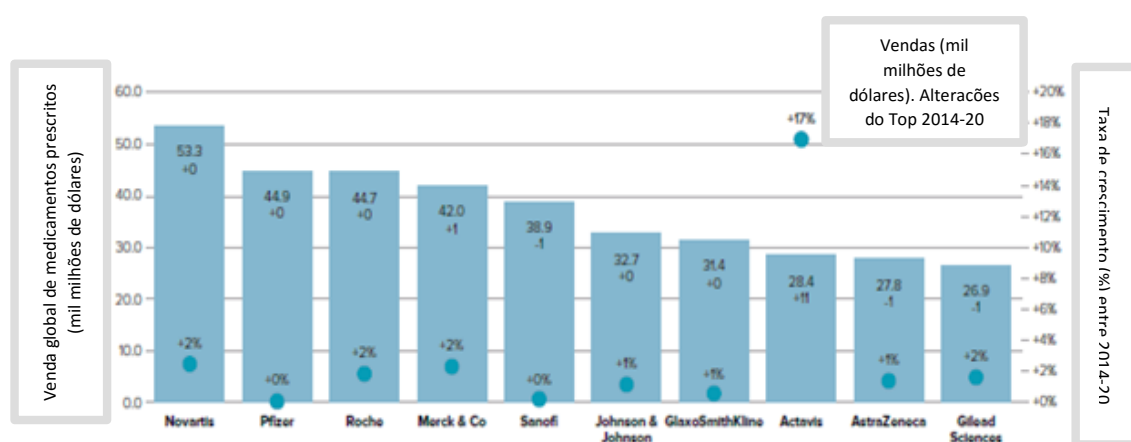


Gráfico 3. Vendas de Medicamentos Prescritos a nível Mundial em 2020.: Top 10 Empresas. Adaptado de (EvaluatePharma, 2014).

Com base na análise do Mercado realizada pela EvaluatePharma em 2015, ao longo dos anos a Empresa que tem apresentado um maior índice de vendas Mundiais é a Novartis, estimando-se que o continue a ser até 2020. Esta detém uma quota de receita de 5.4% ao nível do Mercado Global Farmacêutico com uma receita total de venda de fármacos de 53.3 mil milhões de dólares (EvaluatePharma, 2014). Prevê-se ainda que a Empresa Actavis tenha um crescimento de três vezes entre 2014-2020, devendo-se o mesmo à aquisição por esta da Empresa Allergan em Março de 2015 o que adicionou 10.3 mil milhões de dólares à sua receita total de venda de fármacos (EvaluatePharma, 2014).

Como se pode verificar no gráfico 3, este crescimento não é aplicável apenas às Empresas anteriormente referidas. Através do mesmo é possível verificar que apesar de se prever que a Novartis continuará a ser a líder de vendas a nível Mundial até 2020 com uma taxa composta de crescimento anual (CAGR) de 2%, a Roche, a Merck & Co e a Gilead Sciences, mesmo detendo um lucro inferior no Mercado, irão ter o mesmo índice de CAGR até essa data. Por outro lado, a Pfizer que ocupa o segundo lugar do pódio, no

que respeita também a vendas globais, não apresenta previsão de aumento de CAGR até 2020, tal como a Sanofi (EvaluatePharma, 2014).

Ainda com base na análise da EvaluatePharma, segue na tabela 3 o Top 10 da previsão das Empresas detentoras do Mercado Global Farmacêutico entre 2014-2020, pela respetiva ordem de vendas, CAGR e quota de Mercado.

TOP		EMPRESA		2014		2020		Taxa de crescimento 2014-2020	
Rank	Company	WW Rx Sales (\$bn)			2020 Change vs. Jun 14	WW Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2014	2020	CAGR		2014	2020	Chg. (+/-)	
1.	Novartis	46.1	53.3	+2%	-1.1	6.2%	5.4%	-0.8pp	+0
2.	Pfizer	44.5	44.9	+0%	-3.0	6.0%	4.5%	-1.4pp	+0
3.	Roche	40.1	44.7	+2%	-7.7	5.4%	4.5%	-0.9pp	+0
4.	Merck & Co	36.6	42.0	+2%	+2.5	4.9%	4.3%	-0.7pp	+1
5.	Sanofi	38.2	38.9	+0%	-11.1	5.1%	3.9%	-1.2pp	-1
6.	Johnson & Johnson	30.7	32.7	+1%	-3.2	4.1%	3.3%	-0.8pp	+0
7.	GlaxoSmithKline	30.3	31.4	+1%	-9.8	4.1%	3.2%	-0.9pp	+0
8.	Actavis	11.1	28.4	+17%	+18.0	1.5%	2.9%	+1.4pp	+11
9.	AstraZeneca	25.7	27.8	+1%	+1.9	3.5%	2.8%	-0.6pp	-1
10.	Gilead Sciences	24.5	26.9	+2%	+3.2	3.3%	2.7%	-0.6pp	-1

Tabela 3. Vendas de Medicamentos Prescritos a nível Mundial (2014-2020): Top 10 das Empresas e Mercado Global. Adaptado de (EvaluatePharma, 2014)

5. Diagnóstico

5.1. Diagnóstico de Doenças

A palavra doença, como origem do latim *dolentia*, pode ser definida como “uma variedade definida de desordem, geralmente com sinais ou sintomas específicos ou que afetem um local específico” (Boyd, 2000).

O diagnóstico de doenças processa-se por várias etapas que envolvem não só profissionais de saúde como os médicos, como também a Indústria Farmacêutica.

Os médicos desempenham o papel central no diagnóstico de uma doença no doente, isto é, quando um paciente se dirige a um Hospital ou Clínica com uma dor, febre ou outro sintoma de doença o seu objetivo é encontrar uma explicação para os mesmos. Cabe assim ao médico, enquanto profissional de saúde, criar uma comunicação apropriada com o doente de forma a, através do seu histórico de saúde, entre outros aspetos, fazer o diagnóstico mais preciso possível, isto porque um correto diagnóstico conduz a um tratamento relevante e efetivo, prevenindo o desenvolvimento de doenças (Apifarma, 2016).

Contudo, o diagnóstico da doença nem sempre depende apenas do médico, muitas vezes é necessário recorrer a métodos de diagnóstico mais específicos que podem ser realizados *in vitro* em áreas da saúde como a Oncologia, Virologia ou Microbiologia.

O diagnóstico correto fornece informações-chave para o cuidado contínuo de um doente. Este cuidado inicia-se a partir de uma avaliação da predisposição genética do individuo, segue-se a prevenção primária, realizada a partir de um rastreio geral, uma prevenção secundária proveniente do rastreio direcionado ao individuo em questão, sendo o diagnóstico feito posteriormente e seguido pela escolha dos fármacos para o tratamento, terminando com a monitorização e gestão da doença, como se pode verificar na Figura 2.

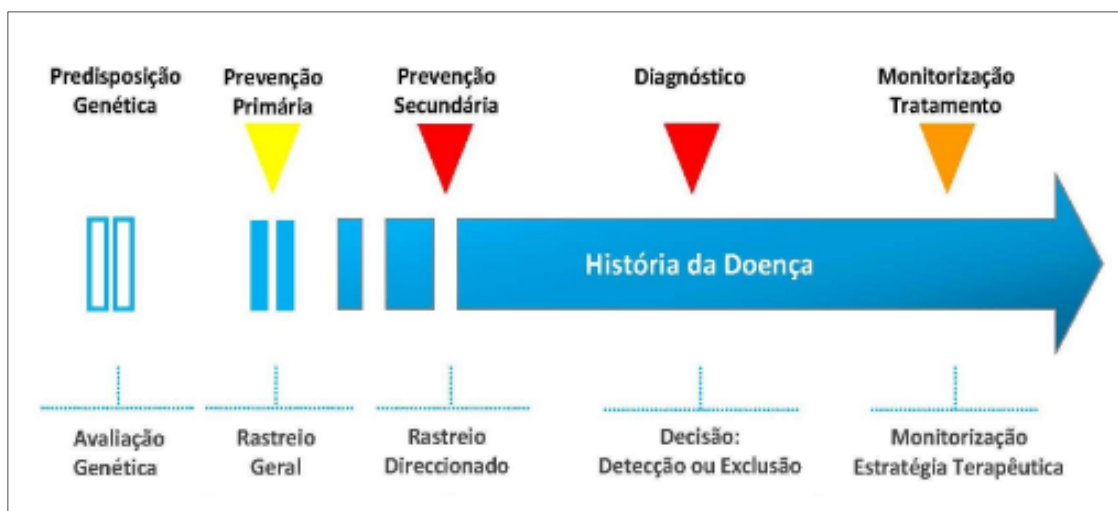


Figura 2. Principais utilizações de Diagnóstico ao longo da continuidade dos cuidados médicos, desde os primeiros estágios da doença até aos resultados na saúde. Adaptado de (Group et al., 2005).

Atualmente, a maioria dos testes de diagnóstico são realizados na área da Oncologia, sendo que as Empresas da Indústria Farmacêutica mais ativas no desenvolvimento dos métodos de diagnóstico são, por ordem de vendas a nível Mundial, a Roche, Abbot Laboratories, Danaher, Siemens, Thermo Fisher Scientific, Sysmex, Becton Dickinson, Alere, bioMérieux e Ortho-Clinical Diagnostics (EvaluateMedTech, 2016).

O desenvolvimento de Métodos de Diagnóstico pela Indústria Farmacêutica tem demonstrado ser uma parte indispensável na área da saúde dado que permite ao médico definir o tratamento ideal para o doente e, assim, evitar o dispêndio de custos e a arriscada prescrição de tentativa-erro. O investimento nesta área tem assim como objetivo aumentar o seu crescimento, quer a nível de número como também de áreas de aplicação, no diagnóstico de doenças (Agarwal, Snyder, & Ressler, 2015).

Estes métodos de diagnóstico têm vindo a demonstrar uma importância crescente no que respeita aos mercados emergentes com o intuito dos Governos controlarem os custos e assegurarem o valor dos fármacos prescritos. Também os dispositivos médicos, que fornecem informação essencial para a segurança e eficácia na utilização de um fármaco numa determinada área terapêutica, devem continuar a evoluir tanto em número como áreas terapêuticas de aplicação, em particular nos Estados Unidos da América e na Europa (Deloitte, 2016).

O medicamento Herceptin, desenvolvido em 1998, é um exemplo prático do sucesso na aplicação comercial de um teste de diagnóstico. Através desse teste, previamente realizado, é possível identificar a necessidade da prescrição do fármaco caso o mesmo indique a expressão do recetor HER2 em células cancerígenas.

Considera-se assim que, em particular, o ramo da Oncobiologia tem sofrido uma expansão graças à utilização dos testes de diagnóstico, estimando-se que a mesma continue no Futuro (Deloitte, 2016)

5.2. Dispositivos de Diagnóstico

O desenvolvimento de Testes de Diagnóstico pela Indústria Farmacêutica é relativamente recente, atualmente um elevado número de Empresas comercializam testes de diagnóstico molecular com o objetivo de adaptar a medicina à biologia de cada indivíduo (Kling, 2007).

Em 1998 foi desenvolvido pela Genentech o medicamento anticancerígeno Herceptin, tendo sido o primeiro medicamento comercializado para o tratamento personalizado do cancro da mama. Este apresenta uma elevada efetividade em doentes cujas células cancerígenas expressem o recetor HER2, utilizando-se testes de diagnóstico para verificar essa expressão. Já em 2003, foi desenvolvido pela Roche o AmpliChip Citocromo P450, que visa analisar as variações dos citocromos P2D6 e do P2C19, pertencentes ao sistema oxidase do citocromo P450 envolvido na metabolização de fármacos. Este teste permite a redução de reações prejudiciais para o doente e previne o tratamento de doentes com doses incorretas através da análise da informação genética do doente. Seguidamente, em 2004, surge o teste Oncotype DX cuja função é analisar a expressão dos níveis dos 21 genes, com o objetivo de prever a probabilidade de recorrência do cancro da mama invasivo em estadio I, II ou III e assim verificar a necessidade de se realizar quimioterapia no doente. Por fim, foi desenvolvido pela XDX o teste AlloMap que analisa a expressão dos níveis de genes do sistema imunológico para prever a compatibilidade do doente com o dador do órgão num transplante de coração (Kling, 2007).

Tal como referido anteriormente, ao longo dos tempos foram desenvolvidos novos testes de diagnóstico que pressupõem a melhoria da eficácia de determinados fármacos.

A Roche, empresa fundada por Fritz Hoffmann em 1896, lidera atualmente o mercado global de vendas de testes de diagnóstico *in vitro*, tendo entrado no mercado do diagnóstico em 1968 através da fundação de um departamento para o desenvolvimento e análise de testes de diagnóstico (Roche, 2016).

Em 1991, a Roche reforçou o seu setor de diagnóstico através da aquisição dos direitos de comercialização do PCR – Reação em Cadeia da Polimerase, tendo ganho em 1993 o Prémio Nobel da Química graças ao mesmo. Este método permite a deteção de quantidades ínfimas de material genético, abrindo assim as portas para um amplo espectro de investigação e aplicações na Medicina através da seleção e monitorização da resposta dos doentes à terapêutica ou na identificação de marcadores moleculares de doença. (Roche, 2016).

Para além do diagnóstico molecular, esta empresa é detentora da Ventana Medical Systems, Inc., também líder no diagnóstico de cancro no mercado de patologia em tecidos no desenvolvimento de novos fármacos ao nível da histologia clínica e em laboratórios de investigação. Esta empresa desenvolveu também os “sistemas inteligentes” que permitem auxiliar os profissionais de saúde dos laboratórios de anatomia patológica ao nível do diagnóstico e os “companion diagnostics” que identificam os doentes com maior probabilidade de responder favoravelmente a uma determinada terapia (Roche, 2016).

5.2.1. Diagnóstico *in vitro*

Atualmente, os testes de diagnóstico incidem particularmente nos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (DIV) que devem atingir os seus fins através de mecanismos que não incluam ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas.

Assim, segundo o Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto, define-se um DIV como:

“Qualquer dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* que consista num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, conjunto, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema utilizado isolada ou conjuntamente (...) na análise de amostras provenientes do corpo humano com o objetivo de obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico, anomalias congénitas, determinação da segurança e

compatibilidade com potenciais recetores ou monitorização de medidas terapêuticas“ (Infarmed, 2016).

Os DIV são aplicados num amplo espectro de cuidados de saúde, podendo ser utilizados individualmente ou em combinação com outros indicadores de doença. As suas aplicações incidem na:

“Avaliação do risco individual para desenvolver uma determinada doença ou condição, deteção precoce de doenças ou condições, gerar informação médica relacionada com o risco de uma ação clínica, diagnosticar doenças e condições, identificar e quantificar medicação ou outro tratamento de risco num alvo terapêutico, estimar o prognóstico de um doente, monitorizar a eficácia de um tratamento, informar acerca do desenvolvimento de estratégias para o alvo terapêutico e identificação de riscos ambientais para o paciente ou para a saúde pública” (Group et al., 2005).

Os testes de diagnóstico *in vitro* são realizados a partir do sangue, tecidos ou outras amostras do doente, sendo bastante precisos e objetivos nas informações fornecidas e essenciais para o diagnóstico assertivo do doente. Estes são uma parte integrante da evolução do estado de saúde do doente, servindo como uma auxiliar na decisão clínica do médico acerca do mesmo (Roche, 2016).

A FDA (2016) classifica os DIV em 3 classes, de acordo com o nível de controlo regulatório necessário para a garantia da sua segurança e eficácia, sendo que à medida que o controlo aumenta as classes são atribuídas também de forma ascendente. Esta classificação é efetuada com o objetivo de determinar o processo de comercialização adequado consoante o risco que apresentam, assim, os de classe I (risco baixo a moderado) sofrem apenas controlos gerais, os de classe II (risco moderado a alto) sofrem controlos gerais e especiais e os de classe III (alto risco) sofrem controlos gerais e necessitam de aprovação de antes de serem comercializados (PMA) (FDA, 20016).

Os DIV representam cerca de 2% do total das despesas de saúde, sendo utilizados em mais de 60% das decisões tomadas por médicos no diagnóstico de um doente.

Os principais exemplos de Testes de Diagnóstico *in vitro* são: testes de colesterol, esfregaço Papanicolau (para detetar cancro cervical), testes para monitorizar a glucose, testes de gravidez, PSA (para detetar cancro da próstata) e testes químicos de sangue. Quanto aos testes *in vivo*, incluem-se: medição da pressão arterial, termómetros, ultrassons, raio-x e tomografias (Group et al., 2005).

Estes testes permitem aos médicos a utilização mais eficiente de determinados fármacos de forma a reduzir o tempo de tratamento dos doentes e reduzir os custos através da diminuição dos problemas de saúde subsequentes, estando o futuro dos cuidados de saúde dependente desse correto diagnóstico (Roche, 2016).

Ainda na área dos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* podemos encontrar o PCR ou Reação em Cadeia da Polimerase. Um método extremamente eficiente de diagnóstico baseado na replicação de DNA que permite a cópia ou amplificação de pequenos segmentos de DNA ou RNA *in vitro*, e que concede aos profissionais de saúde a capacidade de diagnosticar e monitorizar doenças através de um pequeno exemplar de sangue ou tecido do doente. Este método pode ser efetuado *in vitro* ou em laboratórios, sendo possível detetar doenças através do mesmo (Roche, 2016).

O PCR é iniciado quando se coloca uma amostra de DNA, previamente isolada, do doente num tubo de ensaio juntamente com o DNA polimerase, nucleótidos, primers e reagentes que facilitam essa amplificação. Este método é composto por três etapas essenciais: a desnaturação do DNA (separação da cadeia dupla de DNA), a Hibridação (emparelhamento dos primers à cadeia simples) e a Extensão (criada uma nova cadeia complementar de DNA para cada cadeia simples de forma a originar duas cópias do DNA original), este ciclo recomeça com a nova cópia de DNA e pode ser repetido várias vezes (Carriço, Sabat, Friedrich, Ramirez, & ESCMID Study Group for Epidemiological Markers (ESGEM), 2013).

Este método permite não só a deteção de doenças como também a deteção da carga viral presente no organismo do doente, sendo que, em casos de doentes com HIV e Hepatite C esta reação permite verificar qual o melhor tratamento a ser aplicado e quando deve ser iniciado com base no resultado do PCR no individuo (Roche, 2016).

5.2.2. Biomarcadores

Os biomarcadores ou marcadores biológicos são indicadores biológicos que apresentam uma importância significativa para o diagnóstico clínico, sendo específicos para cada sistema biológico. São utilizados para identificar riscos de ocorrência de uma doença através, por exemplo, do teste de PSA, que permite detetar precocemente o cancro da próstata, ou a partir da deteção da sobre-expressão HER2 em doentes com cancro da

mama, e também para verificar a resposta de um organismo a um agente farmacológico (Naylor & Cole, 2010).

Estes indicadores são de diversos tipos: fisiológicos, físicos, histológicos e anatómicos, podendo ser células específicas, moléculas, genes, produtos de genes, enzimas ou hormonas (Sahu et al., 2011).

Dividem-se em quatro grupos (Biomarcadores de suscetibilidade, Biomarcadores de Diagnóstico, Biomarcadores de Prognóstico e Biomarcadores de Previsão), contudo, podemos dividi-los, de forma geral, em dois grupos principais: Biomarcadores de Exposição, utilizados para prever o risco e Biomarcadores de Doença, usados para o rastreio e diagnóstico e na monitorização da progressão de uma doença (Mayeux, 2004).

Os Biomarcadores de Exposição são utilizados quando se pretende verificar o grau de exposição a um determinado composto tóxico, através da análise direta das toxinas do meio-ambiente em que o indivíduo esteve exposto, de forma a identificar se a mesma pode ou não estar na origem de uma doença. Contudo, quando se efetua uma análise interna no indivíduo e se identifica uma determinada toxina nos tecidos ou fluidos corporais, consegue-se obter uma informação mais precisa acerca da mesma, tornando-se a mesma num biomarcador da dose interna que indica a quantidade de toxina presente no órgão-alvo. A principal vantagem de um biomarcador de exposição em comparação com a história de exposição do indivíduo ao composto é o facto de este conseguir estimar a dose real interna de exposição (Mayeux, 2004).

Os Biomarcadores de Doença são utilizados para rastreio, testes de diagnóstico e para auxiliar na determinação de um prognóstico. Têm bastante utilizada para identificar um diagnóstico precoce de uma doença através do sangue, urina ou líquido cefalorraquidiano do doente de forma a servirem como indicadores de um factor biológico que indique uma manifestação subclínica, o estágio da doença ou uma manifestação da doença que passe despercebida para o médico. Estes biomarcadores têm uma importância particular para identificar indivíduos em fase pré-clínica de uma doença, reduzir a heterogeneidade da doença em ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos e para estudar a história natural de uma doença (Mayeux, 2004).

Para além das funções anteriormente identificadas, os biomarcadores são utilizados como ferramenta para as entidades reguladoras decidirem acerca da aprovação de um medicamento, visto que podem ser úteis para avaliar o funcionamento de um

determinado medicamento, a sua dose eficaz e como auxiliar para detetar a sua segurança e identificação de grupos de doentes que podem beneficiar desse tratamento e como auxiliares no desenvolvimento da Medicina Personalizada (identificação do tratamento mais adequado a cada doente com recurso a testes de diagnóstico de forma a prever a resposta do doente a um determinado tratamento) para tratamentos individualizados de doentes específicos. São também essenciais para identificar doenças como a doença de Alzheimer e a Artrite Reumatóide que, nas suas fases iniciais, são assintomáticas ou podem ter sintomas inespecíficos. Independentemente da função que desempenham, a obtenção de um resultado de um teste a um biomarcador deve ser rápida e o seu método de deteção preciso e de fácil execução (Roche, 2016).

Estes podem ser classificados conforme diversos parâmetros em Biomarcadores de Imagem (CT, PET e MRI) ou Biomarcadores Moleculares (Plasma ou Fluidos corporais) (Sahu et al., 2011).

Ao nível da Medicina os biomarcadores genéticos e moleculares apresentam 3 categorias: Tipo 0 (Marcadores de história natural da doença), Tipo 1 (Marcadores de atividade de fármacos) e Tipo 2 (*Surrogate markers*) (Roche, 2016). Os marcadores de história natural da doença, tipo 0, correlacionam-se com índices clínicos conhecidos, os marcadores de atividade de fármacos, tipo 1, captam o efeito de uma intervenção terapêutica de acordo com o seu mecanismo de ação e os *surrogate markers*, tipo 2, são utilizados para prever o benefício ou a falta de benefício de uma terapêutica (Sahu et al., 2011).

Na tabela 4, é possível verificar os tipos de biomarcadores oncológicos aprovados para Diagnóstico e Prognóstico da doença, o tipo de tumor para os quais são específicos, a sua aplicação e o tipo de amostra.

A área da Oncologia é de particular interesse e de com grande aplicação de biomarcadores. Em oncologia, estes provam-se essenciais para determinar o estadio de um cancro, classifica-lo e selecionar a terapêutica correta para o seu tratamento, contudo, pretende-se que num futuro próximo essa aplicação se torne mais individualizada para cada doente, visto que existem ainda alguns impedimentos práticos de resolução lenta como a sua aceitação e adoção pelos médicos e doentes (Bhatt, Mathur, Farooque, Verma, & Dwarakanath, 2010).

BIOMARCADOR	TUMOR	APLICAÇÃO
Antigénio Específico para a próstata (PSA)	Cancro da próstata	Diagnóstico e Prognóstico
Alfa-fetoproteína (AFP)	Carcinomas Hepatocelulares	Diagnóstico e Prognóstico
Antigénio cancerígeno 125 (CA125)	Cancro nos ovários	Diagnóstico e Prognóstico
Antigénio cancerígeno 15-3 (CA15-3)	Cancro da mama	Diagnóstico e Prognóstico
Antigénio cancerígeno 19-9 (CA19-9)	Cancro no pâncreas	Diagnóstico e Prognóstico
BRCA-1, BRCA-2	Cancro da mama	Diagnóstico e Prognóstico
Antigénio carcinoembrionário (CEA)	Cancro colorretal	Diagnóstico e Prognóstico
Gonadotrofina Coriónica Humana (Hcg)	Cancro nos ovários e nos testículos	Diagnóstico e Prognóstico
Tireoglobulina (Tg)	Cancro papilar e folicular da tiroide	Diagnóstico e Prognóstico
Proteínas de choque térmico (HSPs), Hsp27, Hsp70	Cancro gástrico, carcinoma da próstata, entre outros	Diagnóstico e Prognóstico
TGFβ	Tumores malignos	Diagnóstico e Prognóstico

Tabela 4. Biomarcadores oncológicos para diagnóstico e prognóstico da doença. Adaptado de (Bhatt et al., 2010)

6. Mercado Global e Tendências do Diagnóstico

6.1. Dispositivos *in vitro*

Segundo uma análise realizada pela EvaluateMedTech (2016) prevê-se que o diagnóstico *in vitro* prevaleça como o primeiro teste na área de diagnóstico até 2022 no que diz respeito ao nível de vendas, representado mais de 13% das vendas totais da Indústria.

Rank	Company	WW Sales (\$m)		CAGR 2015-22	WW Market Share		Rank Change 2015-22
		2015	2022		2015	2022	
1.	Roche	9,026	12,800	+5.1%	18.6%	18.1%	-
2.	Abbott Laboratories	4,646	6,590	+5.1%	9.6%	9.3%	+1
3.	Danaher	4,633	5,823	+3.3%	9.6%	8.2%	+1
4.	Siemens	4,855	5,762	+2.5%	10.0%	8.1%	-2
5.	Thermo Fisher Scientific	3,017	3,854	+3.6%	6.2%	5.4%	-
6.	Sysmex	1,940	3,835	+10.2%	4.0%	5.4%	+2
7.	Becton Dickinson	2,690	3,392	+3.4%	5.6%	4.8%	-1
8.	Alere	2,238	2,822	+3.4%	4.6%	4.0%	-1
9.	bioMérieux	1,722	2,716	+6.7%	3.6%	3.8%	-
10.	Ortho-Clinical Diagnostics	1,700	1,997	+2.3%	3.5%	2.8%	-
Top 10		36,466	49,590	+4.5%	75.3%	70.0%	
Other		11,958	21,235	+8.5%	24.7%	30.0%	
Total Industry		48,424	70,825	+5.6%	100.0%	100.0%	

Tabela 5. Previsão das vendas de DIV: Top 10 Empresas e Mercado Global (2015-2022). Adaptado de (EvaluateMedTech, 2016).

Como se pode verificar na tabela 4, a Empresa que detém as vendas globais de DIVs é a Roche, prevendo-se que o seja até 2022.

Entre 2015 e 2022 verifica-se um CAGR equivalente a 5.1% para a Roche, contudo, a previsão de Mercado indica-nos que a quota de Mercado alcançada em 2022 (18.1%) será inferior à alcançada em 2015 (18.6%), sendo assim expectável que a venda dos testes de diagnóstico *in vitro* pela Roche atinja um valor de 12.8 mil milhões de dólares até 2022 (EvaluateMedTech, 2016).

Quanto à avaliação da maior taxa de crescimento na venda de DIV, podemos verificar que a Empresa Sysmex demonstra um crescimento anual de 10.2% entre 2015-

2022 o que, comparativamente ao ano de 2015, em que ocupava o 8º lugar do ranking mundial de vendas, significa uma subida de posição para o 6º lugar. Em contraste, a Siemens deverá perder o seu lugar no pódio, passando de 2º para 4º lugar. Tais alterações estão relacionadas não só com o CAGR de cada Empresa em comparação com as restantes, como com as alterações económicas e fusões e aquisições de Empresas por outras Indústrias (EvaluateMedTech, 2016).

Ao analisarmos a taxa de crescimento ao nível do Mercado Global de Vendas, verificamos que haverá um CAGR real de 5.6% em toda a Indústria de vendas de DIV, o que significa um contínuo crescimento global deste setor farmacêutico (EvaluateMedTech, 2016).

6.2. Biomarcadores

No que respeita à previsão do Mercado para os biomarcadores, a tendência é que continue em crescimento até 2020, como se pode observar no gráfico 4.

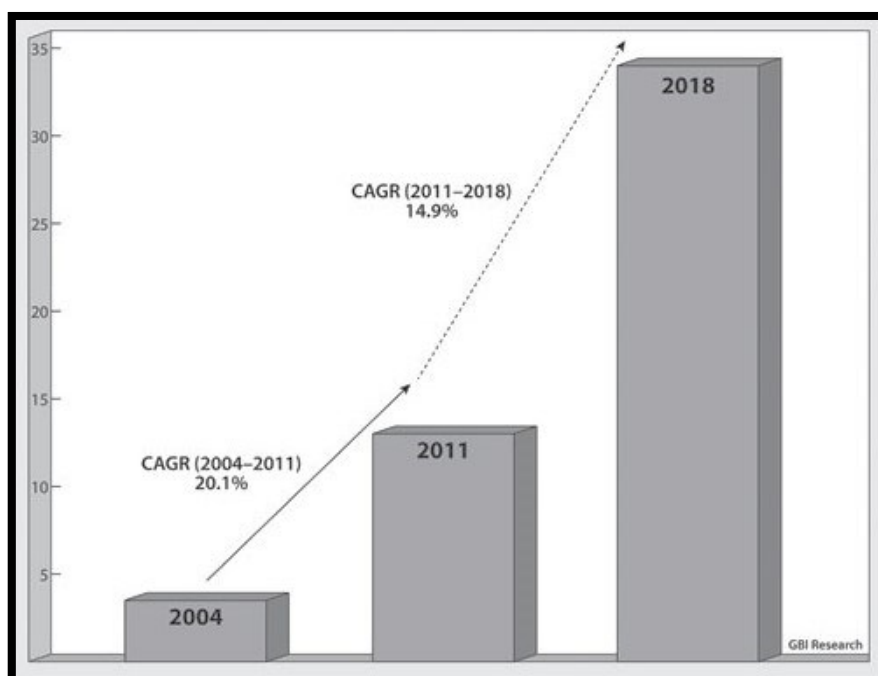


Gráfico 4. Biomarcadores na Descoberta de Novos Fármacos: Mercado Global de Biomarcadores. Adaptado de (GBIresearch, 2016).

Em 2004, o mercado global de biomarcadores tinha um valor estimado em 3.5 mil milhões de dólares enquanto que em 2012 esse valor total aumentou para 14.9 mil milhões de dólares, o que se reflete no gráfico 3 num CAGR de 20.1% durante esse período. Entre 2011 e 2018 está previsto um CAGR de 14.9%, inferior à taxa de crescimento verificada anteriormente, o que pode ter sido justificado pelo aparecimento de novos *players* de Mercado, contudo, a tendência será um contínuo crescimento até 2018, embora menos acentuado que o anterior.

7. Entidades Reguladores do Diagnóstico a nível Global: Aspetos Regulamentares

7.1. Europa: EMA

A EMA existe a nível Europeu com o intuito máximo de avaliar e supervisionar os medicamentos de forma a promover a saúde pública e animal. Para tal, facilita o desenvolvimento e acesso a medicamentos, avalia os pedidos para autorização de comercialização, monitoriza a segurança dos medicamentos ao longo do seu ciclo e promove a informação dos medicamentos para uso humano e animal aos profissionais de saúde e aos pacientes, representando um papel vital para os mesmos, apresenta ainda um papel importante ao nível de investigação e inovação no setor farmacêutico, regendo-se por diversos mecanismos regulatórios que são periodicamente revistos e melhorados (EMA, 2016).

Esta agência avalia os pedidos de autorização de comercialização de medicamentos, como indicado anteriormente, através da organização de comités científicos para fornecimento de recomendações de utilização para os mesmos. Estas são baseadas em avaliações científicas abrangentes de dados, que fornecem a base para a autorização da entrada dos medicamentos no Mercado Europeu. Por outro lado, a monitorização da segurança dos medicamentos ao longo do seu ciclo, também acima indicada, permite a avaliação da relação benefício-risco de um determinado medicamento que tenha sido autorizado para comercialização na União Europeia, esta monitorização é efetuada através do desenvolvimento de diretrizes e normas, acompanha o cumprimento das empresas farmacêuticas a nível de farmacovigilância, informa o público acerca da segurança dos medicamentos e coopera com os representantes dos doentes (EMA, 2016).

Para que a sua missão seja cumprida, é necessário que a Agência trabalhe com as autoridades competentes de cada Estado membro da União Europeia, implementando políticas e procedimentos que garantam as suas recomendações científicas, é também importante que assegure que os funcionários do conselho de administração não detenham quaisquer interesses que possam afetar a sua imparcialidade ao nível da introdução de medicamentos no Mercado (EMA, 2016).

Conforme acima indicado, a EMA é a entidade reguladora dos medicamentos a nível Europeu, sendo também responsável pela autorização da Introdução no Mercado dos Dispositivos Médicos para Diagnóstico.

A regulamentação dos DIV a nível Europeu é regida pela Diretiva n.º 98/79/CE, transposta do DL n.º 189/2000, que visa “harmonizar as disposições nacionais dos Estados membros relativas à conceção, ao fabrico e à colocação no mercado dos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*”. Esta aplica-se também aos respetivos acessórios (que permitem a utilização do dispositivo DIV de acordo com a sua finalidade) e divide os DIV em duas categorias: a de alto risco e a de baixo risco, tal como se observa na tabela 6.

Os DIV de alto risco são utilizados como testes de diagnóstico que incluem doenças e infeções, daí exigirem uma maior atenção no seu manuseio, quer seja efetuado por profissionais de saúde ou como autodiagnóstico.

Diretiva UE	Categoria do DM	Classe/Lista	Exemplos
98/79/EEC	DIV alto risco	Anexo II Lista A	Grupagem Sanguínea : sistemas ABO, Rhesus (C, c, D, E, e), anti-Kell » Detecção, confirmação e quantificação de marcadores da infecção por: HIV 1 e 2, HTLV I e II e Hepatite B, C e D
		Anexo II Lista B	» Grupagem sanguínea: sistema anti-Duffy, anti-Kidd » Detecção de anticorpos irregulares antieritrocitários » Detecção e quantificação das infecções congénitas: rubéola e toxoplasmose » Diagnóstico da fenilcetonúria » Detecção das infecções por citomegalovírus e clamídia » Determinação dos grupos tecidulares HLA: DR, A e B » Detecção do marcador tumoral PSA » Avaliação do risco da trissomia 21 » Dispositivos de autodiagnóstico para determinação da glicemia.
		Auto-diagnóstico	» Testes de gravidez, testes de ovulação, equipamento para medição da glicémia, etc
	DIV baixo risco	Outro	» Frascos para colheita de urina ou fezes, frasco para colheita de urina asséptica, etc.

Tabela 6. Diretiva 98/79/CE dos DIV, classes e listas. Adaptado de (FREITAS, 2014)

7.1.1. Portugal: Infarmed

O Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., foi criado em 1993 em Portugal na sequência do processo de adesão à CEE com o objetivo de proceder à supervisão da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos desde a sua investigação até à sua comercialização. Este organismo é um instituto público, com sede em Lisboa, integrado na administração indireta pela Estado, e que apresenta uma autonomia administrativa e financeira própria, apresentando como principal missão regular e supervisionar os setores dos Medicamentos de Uso Humano e dos Dispositivos Médicos, entre outros (Infarmed, 2016).

No que respeita aos Medicamentos de Uso Humano, como se verifica no esquema 2, esta entidade é responsável pela sua AIM Nacional, necessitando os mesmos de cumprir determinados padrões de qualidade, segurança e eficácia que implica aos diferentes intervenientes (Fabricantes, Distribuidores, Prescritores, Farmácias, outros locais de venda e Utilizadores) cumprirem um conjunto de obrigações e procedimentos. Assim, para acompanhar e garantir que os Medicamentos de Uso Humano são corretamente desenvolvidos conforme os padrões exigidos, o Infarmed é responsável por regular os Ensaio Clínicos, fazer a Avaliação Técnico Científica, autorizar a sua introdução no mercado, garantir que os medicamentos de terapia avançada sejam isentos a nível hospitalar, acompanhar o fabrico, a distribuição por grosso, a sua prescrição, dispensa e utilização, realizar uma avaliação económica e comparticipação, efetuar a sua inspeção, comprovar a qualidade e farmacovigilância e acompanhar o desenvolvimento de medicamentos genéricos (Infarmed, 2016).

Quanto aos Dispositivos Médicos, o Infarmed efetua a sua avaliação clínica e funcional, classifica-os, avalia a sua conformidade e colocação no Mercado, regista os DM e os DIV, verifica a sua aquisição e utilização, supervisiona o Mercado e controla a sua comparticipação, tendo como base legislativa a Diretiva n.º 98/79/CE, de 27 de Outubro de 1998, transposta pelo Decreto Lei n.º 189/2000, de 12 de Agosto (Infarmed, 2016).

Os Produtos Cosméticos, Licenciamento de Entidades e Monitorização do Mercado são também da responsabilidade de regulação do Infarmed. Este deve permitir, acima de tudo, que tanto os profissionais de saúde como os cidadãos acedam a todos os

setores anteriormente identificados, sempre com o intuito de garantir a sua segurança, qualidade e eficácia (Infarmed, 2016).

Em Portugal, para que os Dispositivos Médicos para Diagnóstico *in vitro* possam ser colocados no mercado, à exceção dos que se encontram em avaliação do comportamento funcional, devem apresentar sempre a marcação *Conformité Européenne* (CE) que deve ser posta de “modo visível, legível e indelével no dispositivo, bem como nas instruções de utilização e na embalagem comercial”. Os DIV pertencentes ao Decreto-Lei 189/2000, de 12 de Agosto e os destinados “para auto-diagnóstico” devem possuir, juntamente com a marcação CE, o número de identificação do Organismo Notificado responsável pela sua avaliação de conformidade, sempre obrigatório para estes dispositivos (Infarmed, 2016).

Segundo consta no artigo 67º do DL n.º 145/2008, de 17 de Junho que harmoniza a Diretiva n.º2007/47/CE, estabelecendo as regras para investigação, fabrico, comercialização, entrada em serviço, vigilância e publicidade dos Dispositivos Médicos, os DIV para autodiagnóstico apenas podem ser dispensados ao público em farmácias ou locais de venda de MNSRM, devendo ser passada toda a informação necessária ao adquirente, desde aconselhamento quanto à adequada utilização do dispositivo, informação sobre possíveis resultados errados, aconselhamento consoante o resultado positivo ou negativo e aconselhamento para consultar um profissional de saúde antes de adotar qualquer medida.

Para os DIV de utilização restrita, o artigo 68º do mesmo DL, proíbe que sejam disponibilizados os “destinados unicamente ou principalmente à deteção, confirmação e quantificação de marcadores de infeção por HIV, HTLV, Hepatite B, C ou D, à determinação de marcadores tumorais, ao diagnóstico de doenças hereditárias, à grupagem sanguínea e ao rastreio genético”.

Para que estes possam ser colocados no mercado, segundo o artigo 2.º da Diretiva n.º 98/79/CE, devem ser verificados pelos Estados membros se são cumpridos os requisitos presentes na mesma diretiva de forma a ser controlada a sua segurança e qualidade, isto é, quando “corretamente entregues e instalados, mantidos e utilizados de acordo com a respetiva finalidade”.

7.2. América

7.2.1. Estados Unidos da América: FDA

A FDA é a mais antiga entidade reguladora do consumidor ao nível dos Estados Unidos. É responsável por proteger a saúde pública e animal através da garantia da segurança e eficácia de medicamentos para uso humano, veterinário, produtos biológicos e dispositivos médicos e também garantindo a segurança do fornecimento de produtos alimentares (FDA, 2016).

Segue, na tabela 7, de forma resumida, os principais setores que a FDA regula ao nível do Mercado.

CATEGORIA	PRODUTOS
Alimentos	Suplementos de dieta, águas engarrafadas, aditivos alimentares, fórmulas infantis, entre outros.
Fármacos	Prescrição de fármacos e fármacos não prescritos.
Biológicos	Vacinas, sangue e produtos de sangue, produtos de terapia celular e de genes, tecidos e produtos de tecidos.
Dispositivos Médicos	Estimuladores cardíacos, dispositivos dentários e próteses.
Produtos eletrónicos emissores de radiação	Fornos micro-ondas, equipamentos raio-x, produtos de laser, equipamentos de terapia ultrassónica, entre outros.
Cosméticos	Aditivos de cor para maquilhagem, vernizes, perfumes, entre outros.
Veterinária	Rações para gado, comida para animais de estimação, fármacos e dispositivos para uso veterinário.
Tabaco	Cigarros, tabaco para cigarros.
Publicidade	Protege consumidores através da proibição de praticas desleais, enganosas ou fraudulentas no mercado.
Álcool	Produção, importação, distribuição, rotulagem e publicidade.

Tabela 7. Principais categorias e produtos de cada regulados pela FDA. Adaptado de (FDA, 2016).

Pertencente à regulação da FDA existe o *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH), este tem como objetivo regulamentar, através do seu escritório de Diagnóstico *in vitro* e saúde radiológica, os testes de diagnóstico ao nível de laboratório ou em casa do paciente, os dispositivos médicos radiológicos, a radiação emitida por produtos não médicos e implementar o programa de qualidade da mamografia (FDA, 2016).

Dentro deste escritório existe ainda, de forma mais específica para a regulação das atividades dos dispositivos de diagnóstico *in vitro*, o departamento de avaliação e segurança dos Dispositivos de Diagnóstico *in vitro* (OIR). Este departamento tem como finalidade promover a inovação, assegurando que os DIV sejam comercializados com a qualidade, eficácia e segurança pretendidos, assim, o OIR regula esses dispositivos antes e depois de serem lançados no mercado. Outro dos papéis desenvolvidos pelo OIR é a administração da lei federal que apoia o Laboratório Clínico de Alterações de Melhoria (CLIA) (FDA, 2016).

Como indicado anteriormente, os dispositivos médicos de DIV encontram-se divididos em três classes que aumentam consoante aumenta o risco. Assim, caso um dispositivo médico de diagnóstico seja classificado como classe III, é necessário que seja submetida ao FDA uma Aprovação Pré Mercado (PMA) do mesmo. A aprovação de uma PMA baseia-se numa avaliação científica realizada pela FDA durante 180 dias, de forma a comprovar a sua segurança e eficácia na aplicação, para que continue a ser comercializado ou venha a ser. Nos dispositivos médicos de DIV em particular, essa avaliação passa por verificar o seu desempenho e no impacto para o doente dos resultados falsos negativos ou falsos positivos. Por fim, para que uma PMA seja aprovada e se emita uma aprovação oficial para comercialização nos EUA, é necessário que seja efetuada uma correta revisão dos processos de fabrico e das respetivas instalações onde é realizado, uma auditoria de acompanhamento dos dados clínicos do dispositivo e uma revisão que abranja todos os dados para a sua pré comercialização (FDA, 2016).

7.2.2. Brasil: ANVISA

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por promover a saúde e desenvolvimento da população através do controle na produção e comercialização de medicamentos e no controle de portos, aeroportos, fronteiras e alfândegas, apresentado, para tal, 4 focos fundamentais: as Empresas, os cidadãos, a Vigilância Sanitária e os serviços e Profissionais de Saúde. É assim a responsável por regular a introdução no mercado dos dispositivos de diagnóstico *in vitro* (ANVISA, 2016).

CLASSE	DESIGNAÇÃO	CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS DE PRODUTOS DE DIV
I	Produtos de baixo risco ao indivíduo e baixo risco à saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Indicação de uso especificada pelo fabricante; ✓ Conhecimento técnico, científico ou médico do usuário; 	Meios de cultura e dispositivos para pesquisa microbiológica
II	Produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Importância da informação fornecida ao diagnóstico; 	Anticorpos, citometria de fluxo, imunoglobulinas.
III	Produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Relevância e impacto do resultado para o indivíduo e para a saúde pública; 	Antígenos, autodiagnóstico (colesterol, glucose, triglicéridos, entre outros), monitorização de carga viral.
IV	Produtos de alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Relevância epidemiológica. 	Imunohematologia

Tabela 8. Classes de risco dos dispositivos de DIV e respectivas características. Adaptado de (RDC n.º 36, de Agosto de 2015).

A legislação brasileira para fins de classificação de risco, regimes de controlo de inscrição e registo, requisitos de rotulagem e instruções de uso para dispositivos de DIV é regido pela RDC n.º 36/2015 que se aplica apenas a dispositivos médicos de DIV fabricados ou importados para o Brasil (ANVISA, 2016).

Com base na tabela 8, podemos verificar a classificação dos dispositivos para diagnóstico *in vitro*, composta por 4 classes, e respetivas características, os parâmetros utilizados para a atribuição da classe e alguns exemplos de dispositivos, segundo a regra de classificação RDC n.º 36/2015.

No que respeita aos regimes de controlo de inscrição e registo inclui-se legislação para: petições para inscrição ou registo de dispositivos médicos de DIV, petições de alteração de inscrição ou registo de dispositivos médicos de DIV, petições de revalidação de registo de dispositivos médicos de DIV e petições de cancelamento de inscrição ou registo de dispositivos médicos de DIV.

Nesta regra, vêm também especificadas as indicações para elaboração do “Dossier Técnico” do dispositivo, cuja responsabilidade pelas informações prestadas pertence ao responsável técnico, devendo o mesmo ser atualizado pelo fabricante nacional ou pelo responsável pela sua importação. Consoante a classe de risco associada ao dispositivo as informações relativas ao mesmo são alteradas. Quanto à rotulagem e instruções de uso, as mesmas devem ser completas e específicas para o dispositivo, incluindo obrigatoriamente o seu fabricante legal e as informações relativas à segurança e eficácia do mesmo para o profissional de saúde ou leigo que o venha a utilizar (RDC n.º 36, de Agosto de 2015).

Cabe assim à ANVISA, enquanto autoridade máxima de regulação dos dispositivos médicos de DIV no Brasil, o poder de cancelar qualquer inscrição ou registo de um dispositivo de diagnóstico DIV nos casos em que, como se indica no artigo 36º do capítulo VI da RDC n.º 36/2015, “I - for comprovada a falsidade de informação prestada (...) ou II – for comprovado que o produto ou processo de fabricação pode apresentar risco à saúde do consumidor, paciente, operador ou terceiros envolvidos” e de garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos comercializados no Brasil (RDC n.36, de Agosto de 2015).

7.3. Ásia

7.3.1. China: CFDA

Em Março de 1998, como parte da reestruturação governamental, fundou-se a Administração Estatal de Medicamentos (SDA) derivada da fusão do Departamento de Administração de Medicamentos do Ministério da Saúde com a Administração Farmacêutica do Estado da China, tendo em 2003, passado a Administração Estatal de Medicamentos e Alimentos (SFDA). Esta entidade foi criada com o objetivo de supervisionar o processo de fabrico, registo de medicamentos e a sua comercialização na China (SFDA, 2016).

A CFDA requiere, desde 2004, que todas as Empresas Farmacêuticas localizadas na China obtenham os certificados de GMP da SFDA. Esta entidade tem como principais responsabilidades, entre outras:

- Elaboração, pelas entidades competentes, de leis e regulamentos para garantir a qualidade dos alimentos, alimentos saudáveis e cosméticos;
- Organizar, investigar e punir possíveis acidentes que ponham em causa a segurança dos alimentos, alimentos saudáveis e cosméticos; através de delegação do Conselho de Estado, organizar, coordenar e conduzir à aplicação da lei sobre a segurança dos alimentos, alimentos saudáveis e cosméticos em todo o País;
- Coordenar os ensaios e avaliações de garantia da segurança dos alimentos, alimentos saudáveis e cosméticos; divulgar publicamente as informações dos alimentos, alimentos saudáveis e cosméticos;
- Elaborar leis e regulamentos para a correta administração de dispositivos médicos e supervisionar a sua aplicação; registá-los e regulamentá-los;
- Registrar, elaborar, rever e promulgar os parâmetros nacionais de medicamentos; criar um sistema para classificar medicamentos prescritos de MNSRM;

- Proceder à elaboração das boas práticas para pesquisa, fabrico, distribuição e utilização de medicamentos, e supervisionar a sua implementação;
- Controlar a qualidade dos medicamentos e dos dispositivos médicos nos fabricantes, distribuidores e instituições médicas; investigar e punir ilegalidades na produção de venda de medicamentos e dispositivos médicos;
- Regular produtos farmacêuticos: radioativos, narcóticos, tóxicos e psicotrópicos;
- Garantir o correto registo de farmacêuticos licenciados;
- Controlar a regulamentação nacional de medicamentos;
- Realizar intercâmbios de regulação de medicamentos com organizações internacionais.

O Decreto de Lei n. °5 da Administração de Medicamentos e Alimentos da China, em Junho de 2014, refere quais as disposições necessárias para o registo de um Reagente de Diagnóstico *in vitro*. Segundo o mesmo, estes reagentes podem ser classificados com base no risco que apresentam, sendo de Classe I os que apresentam um risco mais baixo (Cultura de microrganismos, entre outros, à exceção da identificação de microrganismos e de testes de sensibilidade ao medicamento), Classe II os que apresentam um risco médio (Reagentes utilizados para teste de proteínas, hormonais, enzimas, entre outros) e os de Classe III que apresentam um risco elevado (testes de antigénios, anticorpos, genética humana, grupo sanguíneo, entre outros) (SFDA, 2016).

Este Decreto indica ainda os procedimentos para avaliação clínica, registo de um produto, alteração e renovação de registos, arquivo de produtos, supervisão e administração, responsabilidades legais e outras disposições (SFDA, 2016).

7.3.2. Índia: CDSCO

Na Índia, o Ministério da Saúde e Bem Estar Familiar é a autoridade máxima responsável por garantir a segurança e melhoria da saúde pública, verificando o acompanhamento da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos e dispositivos médicos através de medidas de inspeção e vigilância dos mesmos. A entidade responsável pela regulamentação do fabrico, venda e distribuição de fármacos é a Organização Central de Controlo de Qualidade dos Medicamentos (CDSCO). Esta, apresenta como principais funções o controlo regulatório sobre a importação de medicamentos, a aprovação de ensaios clínicos de novos medicamentos, reuniões do Comité Consultivo sobre Medicamentos (DCC) e do Conselho Técnico de Medicamentos (DTAB) e a aprovação de determinadas licenças, sempre com o principal intuito de proteger e promover a saúde pública na Índia através da garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, cosméticos e dispositivos médicos (CDSCO, 2016).

A CDSCO age em conformidade com os regulamentos fornecidos pelo Decreto de Lei e Regras de Medicamentos e Cosméticos, atualizados em Junho de 2005 no que respeita aos dispositivos médicos de DIV. Assim, segundo a CDSCO os Dispositivos de Diagnóstico *in vitro* são “substâncias que se pretenda utilizar para o diagnóstico de uma doença ou de enfermidades no ser humano ou em animais”, são considerados “medicamentos”. Os kits e reagentes de diagnóstico podem ser classificados como “notificados”, que incluem os dispositivos de diagnóstico para HIV, HBV, HCV e grupo sanguíneo, ou como “não notificados”, que incluem todos os kits e reagentes à exceção dos “notificados” (Health, 2005).

Para que os dispositivos notificados possam entrar no mercado Indiano, é necessário que a empresa que os desenvolveu efetue o seu registo na Índia, de forma a obter um certificado de registo, seguidamente deve registar o dispositivo, processo que pode demorar cerca de 9 meses, mas que permite a sua validade para 3 anos, por fim, a empresa deve solicitar a licença para importação que demora cerca de 3 meses a ser requerida e que também apresenta uma validade de 3 anos (Health, 2005).

Os testes dos dispositivos médicos de DIV e a sua avaliação são requeridos apenas para dispositivos médicos de DIV notificados, através da recolha para avaliação, pelos regulamentos indicados pelo Decreto de Lei e Regras de Medicamentos e Cosméticos, de

3 lotes aleatórios de um novo dispositivo DIV, para o seu registo de comercialização no Mercado Indiano.

8. Mercado Global da Indústria Farmacêutica e suas Tendências

8.1. Europa

O Diagnóstico é um setor da área da Saúde que origina custos alargados para o Estado.

A nível Europeu, com base em estudos realizados pela Eurostat em 2015, verifica-se que por cada 100000 habitantes o valor despendido apenas em diagnóstico é bastante elevado em alguns Países como a Bulgária ou a Alemanha. Tal deve-se ao facto de estes serem Países desenvolvidos e apostarem no correto diagnóstico do doente, o que poderá desencadear um tratamento mais efetivo para o mesmo e, assim, poupar custos no que respeita a terapêuticas que não devolvam o adequado tratamento para o doente.

Como é possível verificar com a análise da tabela 8, Portugal apresentou, entre 2010-2014, um custo constante no diagnóstico do doente que rondou os 8000€/100 000 habitantes, por outro lado, a Bulgária apresentou o custo mais elevado neste setor entre 2010-2014, representado ao longo desse período o valor mais alto da União Europeia.

Atualmente, a Indústria Tecnológica Médica é um dos maiores *players* económicos da Europa, empregando cerca de 675 mil pessoas. A Alemanha detém o maior número de empregados neste setor enquanto que a Suíça e a Irlanda apresentam o maior nível de empregabilidade per capita (MedTech Europe, 2014).

PAÍS /ANO	2010	2011	2012	2013	2014
Belgium	:	16 954,0	16 989,8	16 854,3	:
Finland	:	:	17 747,7	17 315,2	17 202,4
Cyprus	:	7 976,8	:	7 793,4	7 817,2
Bulgaria	25 677,1	26 688,8	27 931,8	30 572,3	32 161,3
Germany	23 993,6	24 290,3	24 632,0	24 992,7	25 602,5
Romania	23 548,9	21 666,4	22 092,1	22 266,4	21 269,0
Lithuania	23 066,6	24 252,8	23 926,0	23 538,3	23 314,0
Czech Republic	20 548,3	20 196,4	20 054,5	20 377,3	20 627,4
Hungary	20 522,4	20 542,3	20 116,2	20 202,2	20 345,6
Slovakia	18 726,0	18 368,1	19 644,1	:	19 929,9
Norway	17 525,6	17 063,7	17 160,2	16 924,4	16 846,4
Slovenia	17 132,1	17 447,2	17 106,8	18 150,9	18 405,5
Switzerland	16 905,6	16 964,7	16 636,3	16 698,6	16 819,7
France	16 870,7	16 853,0	16 763,2	16 633,3	16 506,2
Sweden	16 250,6	:	:	16 084,8	15 676,7
Denmark	16 075,4	15 660,6	15 346,0	15 173,4	15 156,3
Croatia	15 466,0	15 939,4	15 557,0	15 744,7	15 688,2
Italy	13 544,7	12 945,2	12 878,3	12 376,7	12 003,5
United Kingdom	13 314,9	13 128,6	12 998,4	12 901,6	12 901,3
Netherlands	11 937,0	12 219,4	11 862,8	:	:
Poland	8 896,4	8 908,1	16 221,9	16 699,0	17 134,8
Portugal	8 766,2	8 623,8	8 599,3	8 564,7	8 453,0
Malta	7 164,6	14 555,1	15 012,3	14 912,8	15 609,6

Tabela 9. Custos dos Hospitais em Diagnóstico nos doentes por cada 100 000 habitantes. Adaptado de (Eurostat, 2016).

Este setor apresenta cerca de 25 mil empresas na Europa, sendo que a maioria tem base na Alemanha, Reino Unido e Itália. Estima-se que 10.4% do Produto Interno Bruto na Europa seja gasto em despesas de saúde, com uma despesa de cerca de 195€ per capita, das quais 7.5% são atribuídos a tecnologias médicas onde se incluem os Dipositivos DIV com um gasto que ronda os 0.8%. O Mercado Europeu tem assim um gasto em Tecnologia Médica que perfaz cerca de 100 mil milhões de euros, ou seja, 30% do Mercado Global (MedTech Europe, 2014).

Em 2012, a percentagem gasta em dispositivos médicos de DIV encontra-se demonstrada na gráfico 5, dividida por Países da Europa.

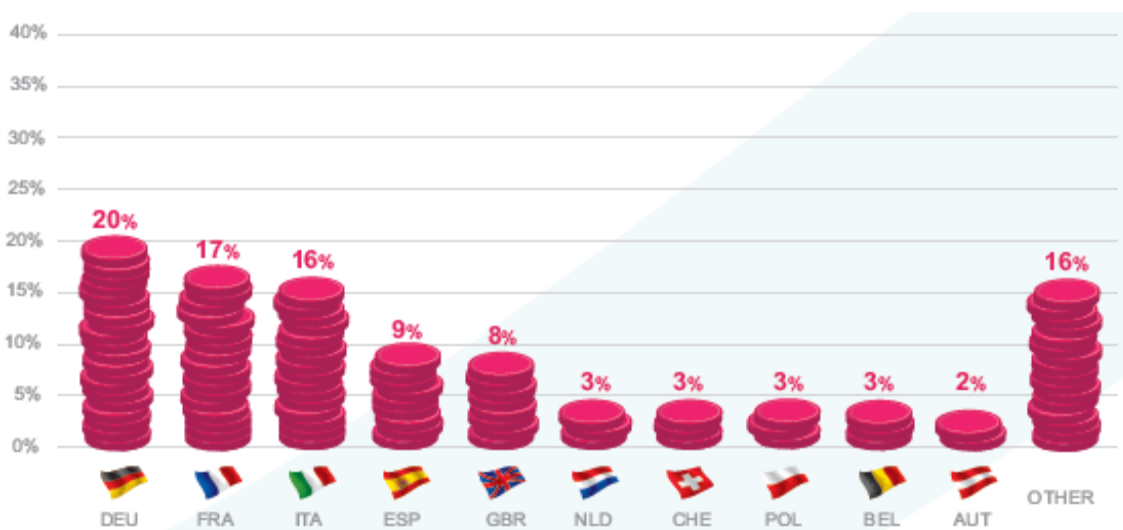


Gráfico 5. Mercado de DIV por País em 2012. Adaptado de (MedTech Europe, 2014).

O correto diagnóstico fornece informações essenciais para a saúde dos doentes, influenciando mais de 70% das decisões tomadas pelos médicos e servindo como principal base no diagnóstico do cancro (UNILABS, 2016).

Entre 2008 e 2013 o Mercado de dispositivos médicos de DIV teve um crescimento anual diminuído, que variou entre 2-4%, devendo-se o mesmo à crise económica que se verificou a nível Europeu e que originou um decaimento de Mercado de 2.2% em 2012 (MedTech Europe, 2014).

Contudo, prevê-se que o mercado do diagnóstico tenha uma expansão até 2020, devido às tendências populacionais, como o envelhecimento e o aumento das doenças crónicas, sendo que virá a desempenhar um papel cada vez mais importante até essa data (UNILABS, 2016).

8.1.1. Portugal

Em Portugal, as principais Empresas da indústria de dispositivos médicos de DIV apresentam como função a venda e a distribuição de dispositivos, reagentes e equipamentos para o diagnóstico *in vitro*, sendo que os principais *players* a atuar neste setor são multinacionais, contabilizando-se, em 2013, 35 empresas a atuar neste setor (Deloitte, 2013).

O diagnóstico *in vitro* está na base de 60-70% das decisões dos médicos, tendo entre 2010 e 2012 apresentado um peso de apenas 1.3% no total da despesa de saúde, o que correspondeu, em 2012, a cerca de 69 milhões de euros brutos para o mercado da indústria (Deloitte, 2013).

Estima-se que em 2013 o nível de empregabilidade na indústria farmacêutica de dispositivos médicos de DIV rondava os 770 trabalhadores, tendo decrescido em 43 trabalhadores em comparação a 2011, sendo que nas mesmas, o departamento com maior número de trabalhadores é o comercial e de vendas com 44% (Executivo, 2013).

O mercado de DIV apresentou, entre 2010-2012, uma tendência descrente, tal deveu-se à crise económica que afetou a Europa neste período, como indicado anteriormente. Assim, em 2010 o mercado estava estimado em 277 milhões de euros, tendo em 2012 passado para 239 milhões de euros, o correspondente a uma perda de 20 milhões de vendas para a indústria farmacêutica em Portugal e a um CAGR de -7% (Deloitte, 2013).

No que respeita ao tipo de clientes que este setor tem, verifica-se que, durante o período anteriormente indicado, os setores público e privado mantiveram-se constantes e com uma percentagem de vendas equitativa entre os dois. Contudo, a nível do setor público cerca de 79% do total de vendas era feito para hospitais, enquanto que no privado o maior investimento foi relativo a farmácias e armazenistas, representado cerca de 51% do total de vendas (Deloitte, 2013). Já em 2014, o mercado português de dispositivos médicos de DIV teve um crescimento de 1.8% (European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA), 2014).

Prevê-se assim que com o decorrer dos anos, e dada a conjuntura atual em que o País se encontra, que este seja um mercado alvo de crescimento. Tal deve-se, não apenas aos motivos indicados para crescimento Europeu, mas também ao facto de ser um

setor em expansão pela indústria farmacêutica que, de facto implica um investimento elevado, mas que, quando bem-sucedido, apresenta um retorno económico favorável para a Empresa que o comercializa.

8.2. Estados Unidos da América

Nos EUA, os dispositivos de Diagnóstico *in vitro* ocupam, atualmente, uma posição importante ao nível do Mercado, prevendo-se que o mesmo se suceda até 2020.

Nos últimos anos, o mercado de DIV nos EUA tem apresentado um crescimento constante que se deve, em particular, ao aumento da urbanização e mudança de estilos de vida que resultaram num aumento da incidência de doenças crónicas e infecciosas nesta população, levando a um aumento do diagnóstico das mesmas e assim a um maior investimento neste setor. Espera-se assim que entre 2015 e 2020 a taxa de crescimento ronde os 4.7% neste setor, sendo que em 2020 se prevê que o valor de mercado de DIV nos EUA seja de 25.99 mil milhões de dólares. Esta taxa reflete também a entrada no mercado de novos *players*, o envelhecimento da população e a medicina personalizada (MarketsandMarkets, 2016).

Os novos *players* de mercado de diagnóstico *in vitro*, dado o aumento na inovação de produtos de diagnóstico devido aos factores anteriormente indicados, têm adotado uma estratégia de aquisições de outros *players* no mercado de DIV e de aumento das participações pelo Estado, com o intuito de se tornarem líderes de mercado neste setor e de forma a que os *players* semelhante ou mais pequenos, por eles adquiridos, alcancem uma maior competitividade e expansão de produtos.

Novas oportunidades de mercado têm surgido devido aos diagnósticos moleculares e a novos testes específicos ao nível dos genes, contudo, para que haja um crescimento significativo do mercado, é necessário que exista uma regulamentação rigorosa no que respeita aos mesmos. Estas oportunidades são essenciais para que os EUA se tenham tornado, a nível geográfico, no maior segmento regional do mercado global de diagnóstico *in vitro*, tal como o facto de existir um grande leque de empresas no mercado, tais como a *Abbott Laboratories, Inc., Johnson & Johnson, Becton, Roche Diagnostics Limited*, entre outras.

8.3. China

A China será até 2020 a grande representante do mercado dos dispositivos de diagnóstico *in vitro*, tendo em 2015 uma receita estimada em 12.9 mil milhões de dólares nesse setor, que se revê numa taxa de crescimento de 5.6% até 2022, passando para uma receita total de 19 mil milhões de dólares. Este crescimento é devido, essencialmente, ao aumento das doenças crónicas e infecciosas neste País, ao investimento feito nos dispositivos de diagnóstico tecnologicamente avançados, aumento do Produto Interno Bruto e aumento dos rendimentos da população (AcuteMarketReports, 2015).

Este País tem ainda apostado no desenvolvimento de marcadores e testes específicos de diagnóstico de acordo com o avanço ao nível dos genomas e dos proteomas, o que se reflete em novas oportunidades para as economias emergentes, sendo este mercado segmentado com base no tipo de produto, técnica (imunodiagnóstico, análises de sangue, diagnóstico molecular, diagnóstico de tecidos e química clínica), aplicações (doenças infecciosas, cancro, doenças cardíacas, doenças do sistema imunológico, doenças nefrológicas, doenças gastrointestinais, entre outras), finalidade da utilização e País. No que respeita ao tipo de produto, podemos dividi-los em reagentes, instrumentos, serviços e software, sendo que os reagentes, cujo desempenho é fundamental no diagnóstico, irão manter a maior quota de mercado do diagnóstico *in vitro*, enquanto que os instrumentos apresentarão a taxa de crescimento mais rápida. Ao nível da técnica, é de notar que o maior índice de crescimento económico é atribuído às análises de sangue dada a sua precisão no diagnóstico, contudo, o imunodiagnóstico gera uma maior receita em comparação com as restantes técnicas (AcuteMarketReports, 2015).

Por fim, os laboratórios autónomos continuarão a gerar a maior receita no que respeita ao diagnóstico *in vitro*, seguidos dos hospitais. Estima-se assim um aumento significativo do número de hospitais e laboratórios na China e uma maior consciencialização da população para a sua utilização. A China irá permanecer dominante no mercado do diagnóstico *in vitro* devido às suas facilidades de reembolso e aos seus corretos, e bem aplicados, aspetos regulamentares destes dispositivos (AcuteMarketReports, 2015).

8.4. Tendência Global

De modo global, prevê-se que até 2020 o mercado de vendas de dispositivos de diagnóstico *in vitro* continue em expansão, com uma taxa de crescimento de 5.1% entre 2014 e 2020, o que os torna na classe de dispositivos mais vendida pela indústria farmacêutica com um valor estimado em 67.3 mil milhões de dólares ou uma quota de 14.1% dos dispositivos médicos da indústria farmacêutica. Assim, através do gráfico 6 é possível avaliar essa mesma expansão anteriormente referida (EvaluateMedTech, 2015).

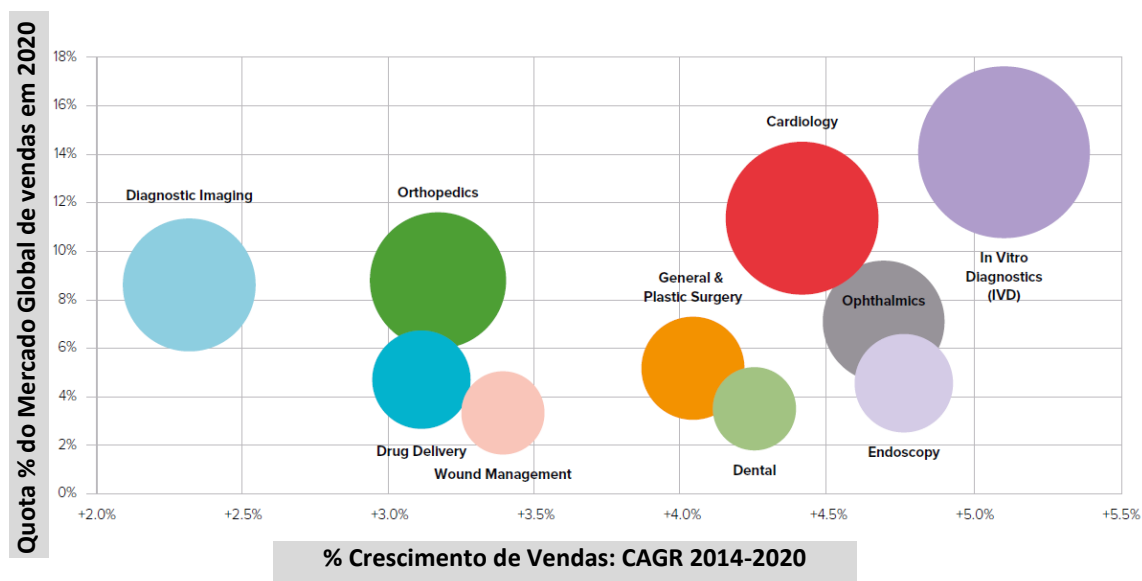


Gráfico 6. Análise das 10 maiores áreas de dispositivos em 2020, Quota de Mercado e Crescimento de vendas (2014-2020). Adaptado de (EvaluateMedTech, 2015).

Em 2020, a Roche continuará a dominar o mercado do diagnóstico *in vitro*, com um volume de vendas estimado em 11.9 mil milhões de dólares, o que corresponde a uma quota de mercado de 17.6% (EvaluateMedTech, 2015).

Podemos assim concluir que, apesar da tendência global deste setor ser de crescimento, a China será a grande dominadora de mercado de diagnóstico *in vitro* no Futuro, prevendo-se que até 2022 atinja uma receita total de vendas de 19 mil milhões de dólares.

9. Conclusão

O setor do Diagnóstico *in vitro* representa, cada vez mais, uma elevada importância para a economia global. Este, deve ser efetuado sempre que possível pelos médicos, de forma a diagnosticar precocemente algumas doenças, verificar o estadió de de um cancro num doente, realizar estudos de identificação genética, entre outros. No entanto, o diagnóstico precoce de doenças representa um dos maiores factores de investimento neste setor. Tal deve-se ao facto de esse diagnóstico, ao ser preciso e objetivo, diminuir os custos no tratamento de um determinado doente, dado que diminui a necessidade de realizar terapêuticas experimentais, melhorando assim o bem estar e saúde do doente, e, por outro lado, reduzindo o investimento do Estado em diagnósticos “tentativa-erro”.

O setor de diagnóstico destaca-se pelos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*, contudo, os biomarcadores também têm apresentado um crescimento considerável nesta área.

A Indústria Farmacêutica encontra-se em expansão, prevendo-se que, em particular, o diagnóstico DIV, continue em crescimento. Esta tendência global de crescimento deve-se tanto a questões sociais como ambientais. O aumento da incidência de doenças crónicas e infecciosas, o envelhecimento da população e o aumento global da poluição são factores cruciais que levam ao investimento neste setor, com o intuito de originar uma maior inovação no diagnóstico *in vitro* e melhorar a qualidade de vida da população de uma forma mais célere. Esse investimento passa pela inclusão de novos *players* de mercado que levam a uma maior concorrência e a quotas de mercado mais exigentes, e que assim, impulsionam a inovação no mercado do diagnóstico *in vitro*.

O mercado de diagnóstico *in vitro* é o setor do mercado de diagnóstico que apresenta uma maior tendência de crescimento, sendo que a Europa, a China e os Estados Unidos da América são os seus maiores impulsionadores. Em 2016 o mercado global de diagnóstico *in vitro* estava estimado em 74.69 mil milhões de dólares, sendo que a previsão é de que, até 2021, atinja os 96.63 mil milhões de dólares, o correspondente a uma CAGR de 5.35% durante esse período. Atualmente, a Europa e os EUA dominam o mercado do DIV devido ao aumento das despesas de saúde e à melhoria dos laboratórios clínicos, sendo que os EUA representam um valor estimado de 25 mil milhões de receita

de mercado, o equivalente a 35% de quota de mercado. Contudo, prevê-se que em 2022 a grande dominadora deste mercado passe a ser a China devido, principalmente, ao desenvolvimento de produtos inovadores e ao aumento das doenças infecciosas e crónicas da população.

Quanto aos aspetos regulamentares, têm sido alvo de constantes atualizações que são fundamentais para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* antes e após a sua introdução no mercado, sempre com o objetivo comum de garantir a qualidade de vida e o bem estar dos doentes e da população em geral.

Nesta medida, considero que haverá uma expansão do mercado do diagnóstico *in vitro* global, tanto a nível económico, no que respeita ao investimento neste mercado e ao aumento do número de *players*, como regulamentar. Expansão essa que garantirá um maior investimento na área da saúde pelos Países desenvolvidos e em desenvolvimento, uma maior precisão por parte dos médicos no diagnóstico dos doentes e uma maior satisfação global da população, visto que o objetivo comum é diminuir o impacto das doenças crónicas e infecciosas através do seu diagnóstico precoce e correto acompanhamento dos doentes.

10. Bibliografia

- AcuteMarketReports (2015). Acedido em Novembro de 2016, em <http://www.pdfdevices.com/global-in-vitro-diagnostics-market-size-growth-trends-industry-analysis-and-forecast-2020-by-acute-market-reports/>
- Agarwal, A., Snyder, G., & Ressler, D. (2015). The current and future state of companion diagnostics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8, 99. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S49493>
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2011). Acedido em, Outubro, de 2016, em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33912/264673/Compendio+da+legisla%C3%A7%C3%A3o+sanit%C3%A1ria+de+Dispositivos+M%C3%A9dicos.pdf/fafed8bb-2551-4249-a18b-82123236614c>
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2011). Acedido em, Outubro, de 2016, em <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos-para-a-saude/diagnostico-in-vitro/classificacao>
- Apifarma. (s.d.). Diagnóstico in vitro. Acedido em, Outubro, de 2016, em <http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/div/Paginas/default.aspx>
- Bhatt, A. N., Mathur, R., Farooque, A., Verma, A., & Dwarakanath, B. S. (2010). Cancer biomarkers - current perspectives. *The Indian Journal of Medical Research*, 132(August), 129–149.
- Boyd, K. M. (2000). Disease, illness, sickness, health, healing and wholeness: exploring some elusive concepts. *Medical Humanities*, 26(1), 9–17. <https://doi.org/10.1136/mh.26.1.9>
- Cardinal, L. B. (2001). Technological Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Use of Organizational Control in Managing Research and Development. *Organization Science*, 12(1), 19–36. <https://doi.org/10.1287/orsc.12.1.19.10119>
- Cariço, J. A., Sabat, A. J., Friedrich, A. W., Ramirez, M., & ESCMID Study Group for Epidemiological Markers (ESGEM). (2013). Bioinformatics in bacterial molecular epidemiology and public health: databases, tools and the next-generation sequencing revolution. *Euro Surveillance: Bulletin Europ??en Sur Les Maladies*

- Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 18(4), 20382.
<https://doi.org/10.1038/jid.2013.1.Research>
- CDSCO - Central Drugs Standard Control Organization. (2016). Acedido em Novembro, de 2016, em <http://cdsco.nic.in/writereaddata/Final%20FAQS-IVD.pdf>
- CDSCO - Central Drugs Standard Control Organization. (2016). Acedido em, Novembro, de 2016, em <http://www.cdsco.nic.in/forms/list.aspx?lid=1580&Id=1>
- CFDA - China Food and Drug Administration. (2016). Acedido em, Novembro, de 2016, em <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755/>
- CFDA - China Food and Drug Administration. (2016). Acedido em, Novembro, de 2016, em <http://www.sfdachina.com/info/94-1.htm>
- CFDA - China Food and Drug Administration. (2016). Acedido em, Novembro, de 2016, em http://www.sfdachina.com/infosort/14_1.htm
- Colgan, S., Faasse, K., Martin, L. R., Stephens, M. H., Grey, A., & Petrie, K. J. (2015). Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*, 5(12), e008915.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008915>
- Deloitte. (2016). Global life sciences outlook Moving forward with cautious optimism. *Deloitte*, 1–28. Retrieved from <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-2016-life-sciences-outlook.pdf>
- Deloitte. (2013). Caraterização do Sector do Diagnóstico in vitro, em Portugal, (Dezembro), 1-65.
- Drug and therapeutics bulletin. (2013). What are biosimilars and are they important? *Drug and Therapeutics Bulletin*, 51(5), 57–60.
<https://doi.org/10.1136/dtb.2013.5.0181>
- Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., & Cullen, W. (2013). A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 14, 1. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-1>

- EMA - European Medicines Agency. (2012). Acedida em Outubro, de 2016, em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/11/WC500134986.pdf
- EMA - European Medicines Agency. (2016). Acedida em Outubro, de 2016, em https://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/iv-diagnostic-medical-devices_en
- EMA - European Medicines Agency (2016). Acedida em Outubro, de 2016, em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079>
- European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA). (2013). European IVD Market Statistics, 1–21.
- EvaluateMedTech. (2015). World Preview 2015, Outlook to 2020, (October), 1-37.
- EvaluatePharma. (2014). World Preview 2014, Outlook to 2020, (June), 1–39.
- Executivo, S. (2013). Caracterização do Sector do Diagnóstico in Vitro , em Índice.
- Expiries, B. P., & Approvals, F. (2015). Biosimilar Analysis, 4–5.
- FDA - Food and Drugs Administration. (2016). Acedido em Novembro, de 2016, em <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/>
- FDA - Food and Drugs Administration. (2016). Acedido em Novembro, de 2016, em <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/IVDRegulatoryAssistance/ucm123682.htm>
- FDA - Food and Drugs Administration. (2016). Acedido em Novembro, de 2016, em <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHOffices/ucm115904.htm>
- Ford, S. M. (2000). Compulsory Licensing Provisions Under the TRIPs Agreement: Balancing Pills and Patents. *American University Journal of International Law & Policy*, 15(4), 941–974.
- FREITAS, A. (2014). Dispositivos Médicos: Enquadramento Regulamentar e Documentação Técnica. *Ordem Dos Farmacêuticos*, 60. Retrieved from http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs337.pdf

- Fried, B. M., & Zuckerman, J. M. (2000). FDA regulation of medical software. *Journal of Health Law*, 33(1), 129–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788227>
- Group, T. L., Clifford Goodman, Eric Faulkner, Ciara Gould, E. K., Smith, A., Aguiar, C., Nelson, C., Grover, A., ... The_Lewin_Group. (2005). The Value of Diagnostics Innovation, Adoption and Diffusion into Health Care. *Health Care*, (July), 214. Retrieved from <http://earlydetect.com/Graph/The Value of Diagnostics0.pdf>
- Health, M. O. F. (2005). GOVERNMENT OF INDIA MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY (Department of Health) THE DRUGS AND COSMETICS ACT AND RULES. *Cosmetics*, 1940.
- INFARMED I.P. (2006). Decreto-Lei 176/2006 (Estatuto do medicamento) (Portugal), 1–250. Retrieved from http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf
- INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. (2016). Acedido em, Outubro, de 2016, em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/DM/DM_IN_VITRO
- Kling, J. (2007). Diagnosis or drug? *EMBO Reports*, 8(10), 903–906. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401080>
- Lehman, B. (2003). The pharmaceutical industry and the patent system. *International Intellectual Property Institute*, 1–14. Retrieved from http://physicspatentattorney.com/Patent_Library/Community/Other/PharmaPatents.pdf
- MarketsAndMarkets. (2016). U.S. In Vitro Diagnostics (IVD) *Market by Technology (Immunoassay, Clinical Chemistry, Molecular Diagnostics, Microbiology), Application (Infectious Diseases, Diabetes, Cancer, Cardiology), End User (Hospitals & Laboratories) & by Region - Forecast to 2020*. Acedido em, Novembro de, 2016, em <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/u-s-in-vitro-diagnostics-market-66290979.html>

- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), 182–8. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>
- MedTech Europe. (2014). Medical Technology Industry - in Figures. Retrieved from <http://www.medtecheurope.org/>
- Monopoly, A. I., Competition, D. P., Restoration, P. T., Act, H., & America, L. (2006). Chapter 9 : The Pharmaceutical Industry, 241–276.
- Morgan, S., Grootendorst, P., Lexchin, J., Cunningham, C., & Greyson, D. (2011). The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*, 100(1), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.12.002>
- Naylor, S., & Cole, T. (2010). Overview of companion diagnostics in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery World*, 11(2), 67–79. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100227>
- Ohly, D. C. (2010). The Hatch-Waxman Act: Prescriptions for Innovative and Inexpensive Medicines.
- PhRMA. (2012). PhRMA 2012 Pharmaceutical Industry Profile. *PhRMA*.
- Polônio, C. A. (2006). Patentes farmacêuticas e acesso a medicamentos: regras comerciais, direito à saúde e direitos humanos. *Rev Direito Sanit*, 7, 163–182.
- Roche. (2016). Roche Sistemas de Diagnósticos. Acedido em, Outubro, de 2016, em <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/diagnosticos/>
- Sahu, P., Pinkalwar, N., Dubey, R., Paroha, S., Chatterjee, S., & Chatterjee, T. (2011). Biomarkers: an emerging tool for diagnosis of a disease and drug development. *Asian J. Res.*, 1(1), 9–16.
- Scliar, M. (2007). História do conceito de saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 17(1), 29–41. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312007000100003>
- Shah, V. (2012). Evolution of Pharmaceutical Industry: A global Indian & Gujarat perspective. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 2(5), 219–229.
- Siddiqi, A. (2005). Patents and Pharmaceutical Drugs. *Surj*, 1–9.
- Soares, E. (2014). Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos em Portugal,

53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

World Health Organization. (2006). Constitution of The World Health Organization. *Basic Document Forthy-Fifth Edition*, (January 1984), 1–18. <https://doi.org/12571729>